



No. 14-040934- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 16:42:44

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 15



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“NUEVOS DERIVADOS DIHIDROQUINOLINA-2-
ONA”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **26 FEB 2014**



No. 14-040934- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 16:42:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 45

Idicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/067744	Fecha 12/09/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/037779 A1	Fecha 21/03/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"NUEVOS DERIVADOS DIHIDROQUINOLINA-2-ONA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. AEBI	Johannes	Suiza	
2. AMREIN	Kurt	Suiza	
3. HORNSPERGER	Benoit	Francia	
4. KNUST	Henner	Alemania	
5. KUHN	Bernd	Suiza	
6. LIU	Yongfu	China	
7. MAERKI	Hans P.	Suiza	
8. MAYWEG	Alexander, V.	Alemania	
9. MOHR	Peter	Suiza	
10. TAN	Xuefei	Estados Unidos de América	
11. ZHOU	Mingwei	China	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENT O ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Binningen	1. Im Kugelfang 27, CH-4102 Binningen, Suiza.
Suiza		Ittingen	2. Lettenweg 8, CH-4452 Ittingen, Suiza.
Francia		Altkirch	3. 9, rue des Sources, F-68130 Altkirch, Francia.
Alemania		Rheinfelden	4. Im Ortsetter 26a 79618 Rheinfelden, Alemania.
Suiza		Reinach	5. Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach Basel, Suiza.
China		Shanghai	6. Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200093, China.
Suiza		Basel	7. Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel, Suiza.
Suiza		Basel	8. Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Suiza.
Suiza		Basel	9. Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Suiza.
China		Shanghai	10. Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road, Pudong, Shanghai 200135, China.
China		Shanghai	11. Room 1505, Lane 3046, Chuan Bei Road, Shanghai 101210, China.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. China		CN	PCT/CN2011/079673
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			11/09/15
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Conciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.
			☐ Otros, especificar
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012385	Fecha 03-02-2014
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 ALICIA LLORED A RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado			
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 277		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 107		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

VER ANEXO CD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 02 26
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-40934	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD Anexo contiene un total de 8 Archivos 8 en formato pdf, los cuales fueron procesados

[Signature]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012385

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:47:26

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12378	03/02/2014		244.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133697	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133698	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133699	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133700	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133701	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133702	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133703	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133704	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133705	24/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN

515.000.00

515.000.00

\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040934- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 16:42:44

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 3 de 2014 - 16:47:29



No. 14-040934- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 16:42:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 5



ESTADO DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ 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 ☐

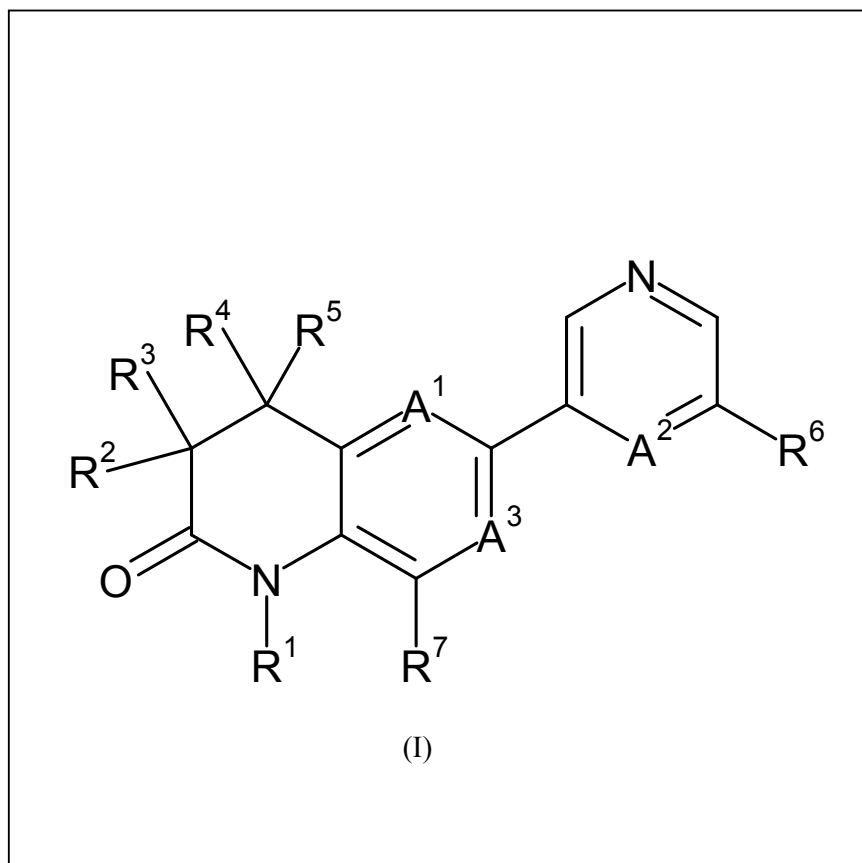
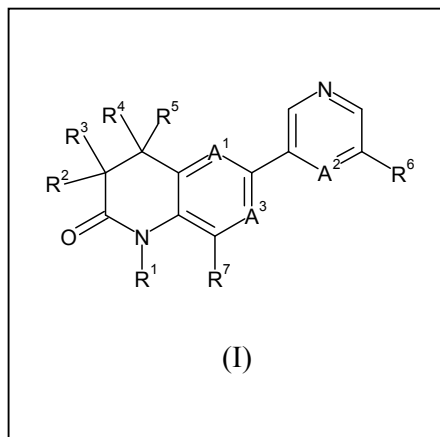
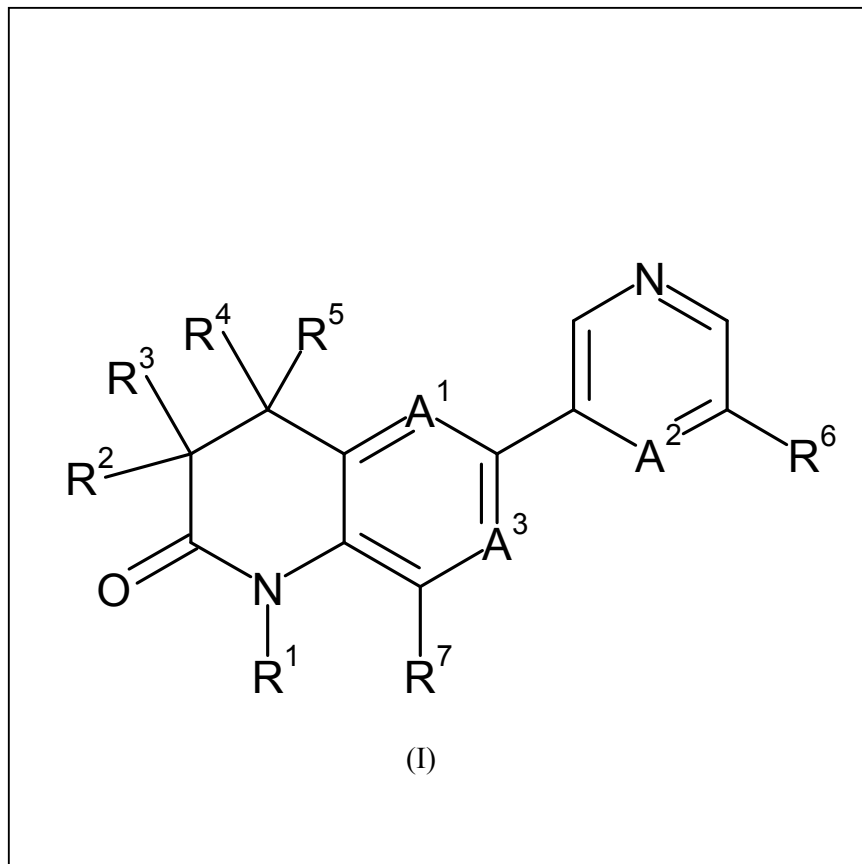
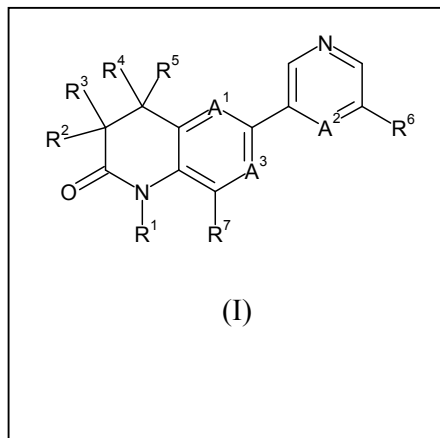
(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ 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)

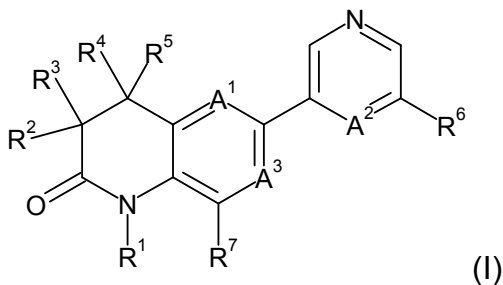
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



NUEVOS DERIVADOS DIHIDROQUINOLINA-2-ONA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona nuevos compuestos que presentan la fórmula general (I):



5

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A¹, A² y A³ son tal como se indica en la presente memoria, composiciones que incluyen los compuestos, y métodos de utilización de los compuestos.

- 10 **SECTOR:** Industria farmacéutica. Compuestos heterocíclicos derivados de dihidroquinolina-2-ona, los cuales son inhibidores de la aldosterona sintasa que presentan el potencial de proteger de los daños a órganos/tejidos causados por un exceso absoluto o relativo de aldosterona.

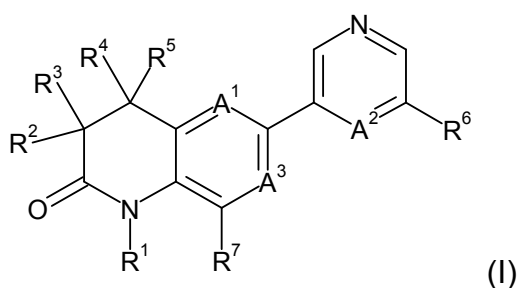
15

20

NUEVOS DERIVADOS DIHIDROQUINOLINA-2-ONA

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la aldosterona sintasa (CYP11B2 ó CYP11B1) para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que:

10 R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo or halocicloalquilo;

R^2 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo or halocicloalquilo;

R^3 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo or halocicloalquilo;

R^4 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo or halocicloalquilo;

or R^3 and R^4 together with the carbon atoms to which they are attached form a double bond;

15

R^5 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo or halocicloalquilo;

R^6 es H o R^8 , en el que, en el caso de que R^6 sea H, por lo menos uno de A^1 y A^3 es N;

R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20 o R^1 y R^7 conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R^9 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

5 R^{10} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{11} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{11} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran
unidos forman un doble enlace;

R^{12} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

10 o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran
unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

R^{13} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{14} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t$;

15 R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo,
haloalcoxialquilo or hidroxialquilo;

R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo
sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo,
heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-$
20 $C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ or $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo
sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen
con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre
alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo,
25 halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo,
cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo,
cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo,
alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo,
ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo,

- aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1;
- o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- R^{17} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarbonilooxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi,

alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R^{19} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

A^1 es CR^{20} o N;

A^2 es CR^{21} o N;

A^3 es CR^{22} o N;

R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo,

alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; en el que, en el caso de que m sea cero y R^9 y R^{15} , o R^{11} y R^{15} o R^{13} y R^{15} o R^{15} y R^{16} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos formen un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, por lo menos uno de R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{16} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, en el que amino sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en el que R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

m es cero ó 1, en el que, en el caso de que m sea 1, la suma de n y p es 2, 3 ó 4;

n es cero, 1 ó 2;

p es cero, 1 ó 2;

q es cero, 1 ó 2;

r es cero, 1 ó 2, en el que, en el caso de que m sea cero, r es cero;

t es cero, 1 ó 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En la presente memoria se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que presentan el potencial de proteger de los daños a órganos/tejidos causados por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta a aproximadamente 20% de la población adulta en los países desarrollados. En las personas de 60 ó más años, este porcentaje se incrementa hasta más de 60%. Los pacientes de hipertensión muestran un riesgo incrementado de otras complicaciones fisiológicas, incluyendo ictus, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal. El sistema de la renina-angiotensina-aldosterona es una ruta que se ha relacionado con la hipertensión, el volumen y equilibrio salino y, más recientemente, a una contribución directa a daños orgánicos finales en los estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal. Los inhibidores de la ACE y los bloqueantes de los receptores de

la angiotensina (ARB) han sido utilizados con éxito para mejorar la duración y calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no proporcionan la máxima protección. En un número relativamente grande de pacientes, los inhibidores de la ACE y los ARB llevan al denominado "escape" de la aldosterona, un fenómeno en el que los niveles de aldosterona, tras una caída inicial, retornan a niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias negativas de los niveles inapropiadamente altos de aldosterona (en relación a la ingesta/niveles de sales) puede minimizarse mediante bloqueo de la aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de la aldosterona proporcione una protección incluso mejor, ya que también reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K conducen a una reabsorción incrementada del sodio y el agua y a la secreción del potasio en los riñones. Globalmente lo anterior resulta en un volumen incrementado de sangre y, por lo tanto, en una presión sanguínea incrementada. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción renal del sodio, la aldosterona puede ejercer efectos negativos sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, especialmente en el contexto de un nivel elevado de sodio. Se ha demostrado que, bajo dichas condiciones, la aldosterona conduce a un estrés oxidativo incrementado que finalmente podría contribuir al daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas renalmente comprometidas (por tratamiento con concentraciones elevadas de sales o por nefrectomía unilateral) induce un amplio abanico de lesiones en el riñón, incluyendo la expansión glomerular, daños en los podocitos, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejada en proteinuria. Más concretamente, se ha demostrado que la aldosterona incrementa la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. ICAM-1 presenta un papel crítico en la inflamación glomerular. De manera similar, se ha demostrado que la aldosterona incrementa la expresión de las citoquinas inflamatorias, tales como la interleuquina IL-1b e IL-6, MCP-1 y osteopontina. A nivel celular se ha demostrado que en los fibroblastos vasculares la aldosterona incrementa la expresión del ARNm del colágeno de tipo I, un mediador en la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en las células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en las células de músculo liso. En resumen, la aldosterona ha surgido como una hormona clave que participa en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante mediando en el riesgo cardiovascular.

Existe amplia evidencia preclínica de que los antagonistas de MR (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión sanguínea, y la función cardíaca y renal en diversos modelos preclínicos.

Más recientemente, los estudios preclínicos han subrayado la importante
5 contribución de CYP11B2 a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares y renales. El
inhibidor de CYP11B2 llamado FAD286 y el antagonista de MR espironolactona han
sido evaluados en un modelo de rata de enfermedad renal crónica (exposición
elevada a angiotensina II; tratamiento de alta concentración de sales y uni-
nefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento de alta concentración de sales
10 provocaron albuminuria, azotemia, hipertrofia renovascular, daño glomerular, y una
expresión incrementada de ARNm de PAI-1 y osteopontina, así como fibrosis
tubulointersticial. Ambos fármacos previnieron dichos efectos renales y atenuaron la
hipertrofia medial aórtica y cardíaca. Tras 4 semanas de tratamiento con FAD286, se
redujo el nivel plasmático de aldosterona, mientras que la espironolactona incrementó
15 la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De manera similar, únicamente la
espironolactona, pero no FAD286, incrementó la angiotensina II y la expresión
estimulada por sales del ARNm de PAI-1 en la aorta y en el corazón. En otros
estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la presión sanguínea y la función
y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los
20 mismos estudios se demostró que FAD286 mejoraba la función y morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 oralmente activo, LCI699, en
pacientes con aldosteronismo primario, llevó a la conclusión de que inhibe
eficazmente CYP11B2 en pacientes con aldosteronismo primario, resultando en
niveles circulantes de aldosterona significativamente menores y que corregía la
25 hipocalemia y reducía moderadamente la presión sanguínea. Los efectos en el eje
glucocorticoide fueron consistentes con una pobre selectividad del compuesto y una
inhibición latente de la síntesis del cortisol. Conjuntamente estos datos apoyan el
concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles
inapropiadamente elevados de aldosterona. Resulta importante que una buena
30 selectividad contra CYP11B1 se encuentre exenta de efectos secundarios en el eje
HPA y diferenciará entre los diferentes inhibidores de CYP11B2.

Son objetivos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y las sales
y éteres anteriormente indicados de los mismos, y su utilización como sustancias
terapéuticamente activas, un procedimiento para la preparación de dichos

compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, y la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R'$, en el que R' es un grupo alquilo. Entre los ejemplos de grupo alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Entre los grupos alcoxi particulares se incluyen metoxi, etoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por otro grupo alcoxi. Entre los ejemplos de grupo alcoxialcoxi se incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Entre los grupos alcoxialcoxi particulares se incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

El término "alcoxialcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por otro grupo alcoxialcoxi. Entre los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo se incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alcoxi. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Entre los grupos particulares de alcoxialquilo se incluyen metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más particular es el metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en el que R' es un grupo alcoxi. Entre los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo se incluyen grupos de fórmula

$-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Un grupo alcóxicarbonilo particular es un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi o terc-butoxi.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente con 1 a 12 átomos de carbono. En realizaciones particulares, alquilo presenta 1 a 7 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares, 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butil, sec-butilo y terc-butilo. Entre los grupos alquilo particulares se incluyen metilo, isopropilo o etilo. Un grupo alquilo más particular es el metilo.

El término "alquilcarbonilo" de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarbonilo se incluyen los grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo o etilo.

El término "alquilcarbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se sustituye por un grupo alquilcarbonilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino se incluyen grupos en el que R' es metilo o etilo.

El término "alquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se ha sustituido por un grupo alquilcarbonilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo se incluyen grupos en el que R' es metilo o etilo.

El término "alquilcarboniloxialquilo" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el que el átomo de hidrógeno del grupo $-OH$ se ha sustituido por un grupo alquilcarbonilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarboniloxialquilo se incluyen alquilcarboniloximetilo y alquilcarboniloxietilo. Un grupo alquilcarboniloxialquilo particular es el alquilcarboniloximetilo. Un grupo alquilcarboniloxialquilo más particular es el metilcarboniloximetilo.

El término "alquilocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo ha sido sustituido por un grupo alquilo. Entre los ejemplos de alquilocicloalquilo se incluyen metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-

ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Entre los grupos alquilocicloalquilo particulares se incluyen metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.

El término "alquilocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alquilocicloalquilo. Entre los ejemplos de alquilocicloalquilalquilo se incluyen metil-ciclopropilometilo, dimetil-ciclopropilometilo, metil-ciclopropiletilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclobutiletilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-cicloheptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

El término "amino" se refiere a un grupo -NH_2 .

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo amino. Entre los ejemplos de aminoalquilo se incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

El término "aminocarbonilo" de fórmula -C(O)-NH_2

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de grupo arilo se incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es el fenilo.

La expresión "sistema de anillos bicíclico" se refiere a dos anillos que se encuentran fusionados entre sí mediante un enlace común sencillo o doble (sistema de anillos bicíclico anillado), mediante una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillos bicíclico puenteado) o mediante un único átomo común (sistema de anillos bicíclico espiro). Los sistemas anulares bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas anulares bicíclicos comprenden heteroátomos seleccionados de entre N, O y S.

El término "carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)- .

El término "ciano" se refiere a un grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$.

El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de grupo cicloalcoxi se incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

- 5 El término "cicloalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo cicloalcoxi. Entre los ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo se incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, 10 cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

- El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente con 3 a 10 átomos de carbono. En realizaciones particulares, cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente con 3 a 8 átomos de carbono anular. El término "bicíclico" se refiere a 15 que consiste de dos carbociclos saturados que presentan dos átomos de carbono en común. Algunos grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Entre los ejemplos de cicloalquilo monocíclico se encuentran ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son ejemplos de cicloalquilo bicíclico biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico particular es el ciclopropilo.

- 20 El término "cicloalquilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de cicloalquilalcoxi se incluyen ciclopropilometoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

- 25 El término "cicloalquilalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo cicloalquilalcoxi. Entre los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo se incluyen ciclopropilometoximetilo, ciclopropilometoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, 30 ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetil y ciclooctilmetoxietil.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un

grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de cicloalquilalquilo se incluyen ciclopropilometilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilp.

El término "cicloalquilcarbonilo" de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo se incluyen los grupos
5 de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilcarbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ ha sido sustituido por un grupo cicloalquilcarbonilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino se incluyen grupos en el que R' es ciclopropilo.

10 El término "cicloalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ ha sido sustituido por un grupo cicloalquilcarbonilo. Entre los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo se incluyen grupos en el que R' es ciclopropilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que por lo menos uno
15 de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que la totalidad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Entre los ejemplos de haloalcoxi se incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi,
20 trifluorometiletexi, trifluorodimetiletexi y pentafluoroetoxi. Son grupos haloalcoxi particulares trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término "haloalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo haloalcoxi. Entre los ejemplos de haloalcoxialquilo se incluyen
25 fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, fluoroetoximetilo, difluoroetoximetilo, trifluoroetoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoxietilo, trifluorometoxietilo, fluoroetoxietilo, difluoroetoxietilo, trifluoroetoxietilo, fluorometoxipropilo, difluorometoxipropilo, trifluorometoxipropilo, fluoroetoxipropilo, difluoroetoxipropilo y trifluoroetoxipropilo. Un haloalcoxialquilo particular es 2,2-
30 difluoroetoxietilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por átomos de

halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que la totalidad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Entre los ejemplos de haloalquilo se incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 5 trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Son grupos haloalquilo particulares trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término "halocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente átomos de flúor. Entre los 10 ejemplos de grupos halocicloalquilo se incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

El término "halocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo halocicloalquilo. Entre los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo se incluyen 15 fluorociclopropilometilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilometilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutiletilo, difluorociclobutilmetilo y difluorociclobutiletilo.

Los términos "halógeno" y "halo" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos particulares cloro y 20 flúor.

El término "halohidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes y por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por hidroxilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico heterocíclico aromático monovalente con 5 a 12 átomos anulares, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. Entre los ejemplos de grupo heteroarilo se incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 30 tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo,

quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Entre los ejemplos particulares de grupos heteroarilo se incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Entre los ejemplos más particulares

5 de grupos heteroarilo se incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo.

En particular en la definición de R^{18} , entre los grupos heteroarilo particulares se incluyen imidazolilo, oxazolilo, furanilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo,

10 piridazinilo, pirimidinilo e isoxazolilo. Más particularmente oxazolilo, piridinilo y pirazolilo.

El término "heterociclolaquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente con 3 a 9 átomos anulares, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S,

15 siendo los átomos anulares restantes de carbono. En realizaciones particulares, heterocicloalquilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico saturado monovalente con 4 a 7 átomos anulares, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. Son ejemplos de herocicloalquilo saturado monocíclico, aziridinilo, oxiranilo,

20 azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y tiazinanilo. Son ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico, 8-aza-

25 biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidínilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo. Son ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado, dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo. Son ejemplos de herocicloalquilo saturado monocíclico, pirrolidinilo,

30 pirazolidínilo, imidazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo. Son ejemplos más particulares de un heterocicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-

35 spiro[3.3]heptanilo.

En particular, en la definición de R^{16} , un grupo heterocicloalquilo particular es oxetanilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos es azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo o tetrahidro-piridínilo. Más particularmente, pirrolidínilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos es azetidínilo o pirrolidínilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos es pirrolidínilo, piperidínilo, tiomorfolínilo, tiazinanilo, isotiazolidínilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo ó 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo. Más particularmente, tiomorfolínilo ó 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo. Más particularmente, pirrolidínilo ó 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R^{11} y R^{12} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos es oxetanilo.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de hidroxialquilo se incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Un ejemplo particular es hidroximetilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno divalente, =O.

El término "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un fenilo. Son ejemplos de fenilalquilo, bencilo y feniletilo. Un ejemplo particular de fenilalquilo es bencilo.

El término "tetrazolilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un tetrazolilo. Son ejemplos de tetrazolilalquilo, tetrazolilmetilo y tetrazoliletilo. Un ejemplo particular de tetrazolilalquilo es tetrazolilmetilo.

El término "triazolilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un triazolilo. Son ejemplos de triazolilalquilo, triazolilmetilo y triazoliletilo. Un ejemplo particular de triazolilalquilo es triazolilmetilo.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no resultan biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido
10 hidrocórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, dichas sales
15 pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales sódica, potásica, de litio, amónica, de calcio, de magnesio y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias;
20 las aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas naturales, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas polilimina y similares. Son sales farmacéuticamente aceptables particulares de fórmula (I) las sales hidrocloruro, las sales del ácido
25 metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse nuevamente en los compuestos parentales *in vivo*. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen
30 derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximmetilo. Además, cualesquier equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) *in vivo* se
35 encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "grupo protector" (PG) se refiere al grupo cuya selectividad bloquea un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido asociado convencionalmente con el mismo en la química sintética. Pueden eliminarse grupos protectores en el punto apropiado. Son grupos protectores ejemplares los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Son grupos protectores particulares, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Son grupos protectores particulares adicionales el terc-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el terc-butoxicarbonilo (Boc). La abreviatura μM se refiere a microMolar y es equivalente al símbolo μM .

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también comprende las variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las indicadas en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa predominante habitualmente presente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se indican se encuentran contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Entre los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo aquellos marcados con ^3H o ^{14}C) resultan útiles en ensayos de distribución en los tejidos de un compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (^3H) y carbono-14 (^{14}C) resultan útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesadas, tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo una vida media in vivo incrementada o requisitos de dosis menores) y por lo tanto pueden resultar preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F resultan útiles para los estudios de tomografía por

emisión de positrones (PET) para examinar el grado de ocupación de los receptores de un sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos siguientes, que son análogos a los dados a conocer en los Esquemas y/o en los Ejemplos
 5 proporcionados posteriormente en la presente memoria, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H han sido sustituidos por un átomo de ^2H también son una realización de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y
 10 pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico
 15 puede ser de configuración "R" o "S".

También son una forma de realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) indicados en la presente memoria y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, y sales farmacéuticamente
 20 aceptables de los mismos, más particularmente compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que:

- R^1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 25 R^2 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^3 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^4 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^5 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^6 es H o R^8 , en el que, en el caso de que R^6 sea H, por lo menos uno de A^1 y
 30 A^3 es N;

R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

5 R^9 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{10} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{11} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{12} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

10 o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran
unidos forman un cicloalquilo;

R^{13} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{14} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t$;

15 R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo,
haloalcoxialquilo or hidroxialquilo;

20 R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo
sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo,
heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-$
25 $C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido,
heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a
tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo,
hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo,
alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo,
cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi,
alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo,
alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo,
tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo
sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino,

- cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1;
- o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- R^{17} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquiloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi,

- alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 5
- 10 R^{19} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- A^1 es CR^{20} o N;
- A^2 es CR^{21} o N;
- A^3 es CR^{22} o N;
- R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 15 R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 20
- 25
- 30

5 en el que, en el caso de que m sea cero, por lo menos uno de entre R^{23} , R^{24} y R^{25} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, en el que amino sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos;

m es cero ó 1, en el que, en el caso de que m sea 1, la suma de n y p es 2, 3 ó 4;

n es cero, 1 ó 2;

p es cero, 1 ó 2;

10 q es cero, 1 ó 2;

r es cero, 1 ó 2, en el que, en el caso de que m sea cero, r es cero;

t es cero, 1 ó 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^1 es H o alquilo.

20 Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^1 es alquilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^1 es metilo.

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^2 es H.

25 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^3 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^3 es H.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^4 es H, alquilo, haloalquilo, 5 cicloalquilo o halocicloalquilo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^4 es H o alquilo.

Una realización adicional particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^4 es H.

10 Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^5 es H o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^5 es H.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal 15 como se indica en la presente memoria, en el que R^6 es H y por lo menos uno de entre A^1 y A^3 es N.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^6 es R^8 .

Una realización adicional particular de la presente invención son compuestos 20 según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo. Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^7 es H.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos 25 según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^1 y R^7 conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R⁸ es -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R⁹ es H, alquilo o cicloalquilo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R⁹ es H o alquilo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R⁹ es H.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R¹⁰ es H o alquilo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R¹⁰ es H.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R¹¹ es H.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos forman un doble enlace.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{12} es H.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{13} es H.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{14} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{14} es H.

También es una realización particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$.

También es una realización particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo.

También es una realización más particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{15} es H, alquilo o alcoxialquilo.

También es una realización particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} es H o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} es H.

También es una realización particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^9 y R^{15}

conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} .

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ or $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en la que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, substituted amino, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminualquilo y cicloalquilcarbonilaminualquilo, en la que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de p y q es de por lo menos 1.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$, en la que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1. También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ or $-C(O)OR^{18}$, en la que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.

También es una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es hidroxialquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$.

5 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es H, hidroxialquilo o fenilalquilo, en la que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.

10 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es H, hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo, en la que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es hidroxialquilo or $-S(O)_2R^{18}$.

15 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es hidroxialquilo.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo.

20 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{16} es $-C(O)R^{18}$.

25 También son una realización particular de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} .

30 Una realización particular de la presente invención son compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un

heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en la que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno
5 con uno a dos alquilos.

Una realización particular adicional de la presente invención son los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se
10 sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxialquilo y oxo.

Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al
15 que se encuentran unidos se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo, isotiazolidinilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo. Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos
20 se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidín-1-ilo,
25 2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilo o isotiazolidinilo sustituidos en el átomo de azufre con dos oxo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidín-1-ilo
30 ó 2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilo.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en la que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halógeno.

5 Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heterocicloalquilo sustituido con uno a tres alcoxi.

10 Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heteroarilo sustituido con uno a tres alcoxi.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es alquilo o 15 heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo y halógeno.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre 20 alquilo y halógeno.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es alquilo.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{18} es etilo.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^1 es CR^{20} .

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^2 es CR^{21} .

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la 30 fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^3 es CR^{22} .

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{20} es H o halógeno.

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{20} es H.

5 Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{21} es H, alquilo o halógeno.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{21} es H o alquilo.

10 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{21} es H.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{22} es H o halógeno.

15 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxycarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en la que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.

20 La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{22} es H.

25 También es son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxycarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en la que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo y oxo.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que por lo menos uno de R^{23} , R^{24} y R^{25} no es hidrógeno.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^1 es N.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^2 es N.

La presente invención se refiere además a compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^3 es N.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que m es cero ó 1, en la que, en el caso de que m sea 1, la suma de n, p y q es 2, 3, 4, 5 ó 6.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que m es 1.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que m es cero.

También son una realización adicional de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que n es cero ó 1.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que n es cero.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que p es cero ó 1.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que q es cero ó 1.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que q es cero.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que r es cero y m es cero.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que t es 2.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que t es cero.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria se seleccionan de entre:

- 10 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilcarbamoil]-metil ester de ácido acético;
- 15 2-Hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-acetamida;
- 6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 6-[5-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 6-[5-((S)-2-Etilaminometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- 1-Metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(5-Bencilamino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 10 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 Metil éster de ácido (S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-pirrolidín-2-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 7-Fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- terc-butil éster de ácido 6-[6-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-pirazín-2-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- terc-butil éster de ácido 6-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- 5 6-[5-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[6-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 10 Etanosulfónico acid [5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naphthyridin-2-il)-piridín-3-ilmetil]-amida;
- 6-Piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona;
- 1-Metil-6-piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona;
- 1-Metil-6-piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridín-2-ona;
- 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 N-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido propán-2-sulfónico;
- 20 Terc-butil éster de ácido {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;
- 25 Hidrocloruro de 6-[5-(2-Amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

N-{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida;

6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinán-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También son ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, los seleccionados de entre:

Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico;

10 Terc-butil éster de ácido (R)-3-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-azetidín-1-carboxílico;

15 Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidine-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidine-1-carboxílico;

20 Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

25 Terc-butil éster de ácido(R)-3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetan-3-il}-amida de ácido (R)- 2-metil-propán-2-sulfínico;

[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

{{(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico;

5 {{(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R) 2-metil-propán-2-sulfínico;

Terc-butil éster de ácido {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico;

6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

10 Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

1-Metil-6-[5-((S)-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-(piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

15 6-[5-((S)-1-Azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((S or R)-1-Amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-onahidrocloruro;

20 Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

25 Hidrocloruro de 1-Metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 6-[5-(3-Amino-oxetan-3-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 6-[5-(Azetidin-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 6-[5-((trans)-4-Amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

5 6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-{6-[6-(3-Metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il]-pirazín-2-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

6-[5-((S)-1-Ciclopropanecarbonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

3-Metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-butiramida;

15 3,3,3-Trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;

2-Hidroxi-2-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;

20 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico;

1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidin-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metoxi-pirimidín-5-carboxílico;

25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-furán-3-carboxílico;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-(1-propionil-piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-Ciclopropanocarbonil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 4-Fluoro-2,6-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-benzamida;
- 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 3,6-Dicloro-piridazín-4-carboxílico acid [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-ciclopropilo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridazín-3-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridazín-3-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-6-metil-piridazín-4-carboxílico;
- 15 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-isoxazol-4-carboxílico;
- 20 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico ;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-oxazol-4-carboxílico;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico;

- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-
amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
6-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
3-metil-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
3,6-dicloro-piridín-2-carboxílico;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
6-metil-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
3-fluoro-piridín-2-carboxílico;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de
ácido 5-cloro-3-metil-piridín-2-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-
quinolín-2-ona;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-
1H-quinolín-2-ona;
- 20 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de
ácido 5-trifluorometil-pirimidín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
5-metil-pirazín-2-carboxílico;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
5-cloro-pirazín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida 5-
trifluorometil-pirazín-2-carboxílico;

- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 1-Metil-6-[5-(1-propionil-azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- N-{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetán-3-il}-propionamida;
- 10 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metoxi-pirazín-2-carboxílico ;
- {(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
- 20 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 25 {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

- [5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridíne-2-carboxílico;
- 5 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico;
- N-{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-propionamida;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Terc-butil éster de ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico;
- 15 Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 3-Cloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-benzenesulfonamida;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridín-3-sulfónico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 3,4-Dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-sulfónico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridín-3-sulfónico;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-(1-Etanosulfonil-piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- C,C,C-Trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 20 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido etanosulfónico;
- 25 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-(1-Etanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

5 {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido etanosulfónico;

{{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico;

10 {(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

{{(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

15 {2-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

{Ciclopropilo-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-metil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

20 {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

6-[5-(1,1-Dioxo-1λ6-isotiazolidín-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

25 Etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- Isopropil-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 5 (2-Etoxi-etil)-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;
- 10 Etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;
- Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ6-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 {(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 20 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 25 Metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

N-Metil-N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida;

Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

5 Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

10 Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

15 [5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

20 6-{5-[(3-Etil-oxetán-3-ilamino)-metil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

[5-(7-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

25 [5-(8-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido etanosulfónico;

N-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;

5 (rac)-N-{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida;

Terc-butil éster de ácido(S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

10 Metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

15 Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

20 [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

25 [4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

Hidrocloreto de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

5 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

10 Metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

{(R or S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-5,6-dihidro-4H-[3,3']bipiridinilo-1-carboxílico;

15 Terc-butiléster de ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico;

{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

20 [5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(3-Oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolín-9-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

25 Metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

Hidrocloreto de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

{{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

5 {{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

{{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

10 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

N-{{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-metanosulfonamida;

15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;

20 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico;

{{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-chloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

25 {{(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

{{(R or S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

- Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;
- 6-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 1-Metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pyrazole-4-carbonil)-pirrolidín-3-iloxi]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Etil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;
- 10 {(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 15 Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinilo-1'-carboxílico;
- N-{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida ;
- 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-1H-quinolín-2-ona;
- 20 [5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- N-{(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-propionamida;
- N-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- 25 N-{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida;

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-
amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También son ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se
5 indica en la presente memoria, los seleccionados de entre:

6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-
2-ona;

6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-
10 quinolín-2-ona;

6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-
1H-quinolín-2-ona;

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido
etanosulfónico;

15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida
de ácido etanosulfónico;

1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-
quinolín-2-ona;

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También son ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se
indica en la presente memoria, los seleccionados de entre:

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de
ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

25 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-
2-ona;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 10 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 15 {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {(Trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 20 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 25 6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-il)-etoxi]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- {(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

{(S o R)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

Metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

5 [5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

N-{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-methanesulfonamida;

10 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinilo-1'-carboxílico;

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico;

15 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

1-Metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidín-3-iloxi]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria son un objeto de la invención.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. El experto en la materia dispone de los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. En el caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereómeros pueden separarse mediante métodos descritos en la presente memoria o conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la

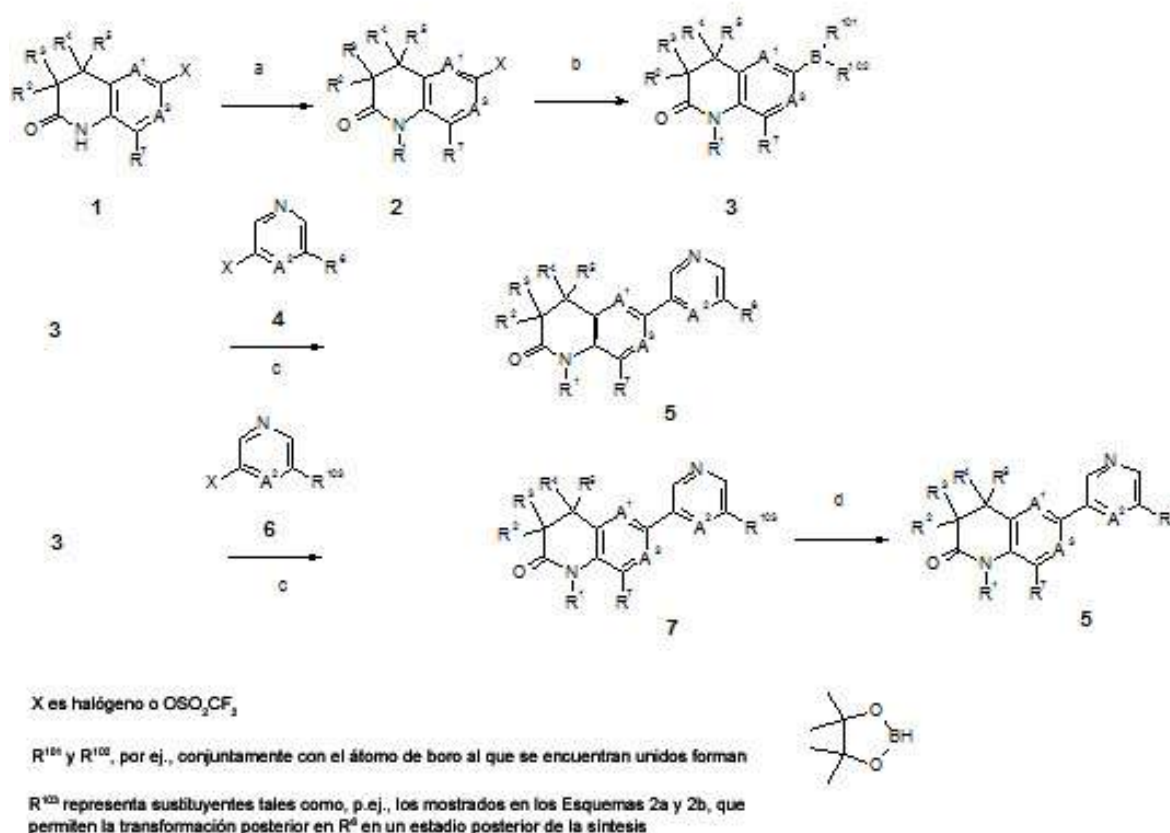
25

cromatografía quiral o la cristalización. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria.

En el presente texto se utilizan las abreviaturas siguientes:

- 5 AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxycarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM = diclorometano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida,
- 10 EDCI = hidrocioruro de *N*-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter dietílico, Et₃N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, HOBt = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = iPr₂NEt = *N*-etil diisopropiloamina, IPC =
- 15 control interno del procedimiento, LAH = hidruro de litio-aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN, cianoborohidruro sódico, NaBH₄ = borohidruro sódico, NaI = yoduro sódico, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio sódico, RT = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano,
- 20 quant = cuantitativo.

Esquema 1a



Los compuestos lactamo **1** (Esquema 1a) son conocidos o pueden prepararse mediante métodos descritos en la presente memoria o conocidos por el experto en la materia (ver también el Esquema 1b para síntesis alternativas de los compuestos **5** y **7**); los compuestos **1** pueden alquilarse en el nitrógeno utilizando una base como hidruro sódico o terc-butóxido sódico o potásico, seguido de la adición de un agente alquilante de fórmula $\text{R}^1\text{-X}$, en la que Y es halógeno, tosilato o mesilato, en un solvente como DMF o THF, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y aproximadamente 80°C , proporcionando lactamos N-alquilados **2** (etapa a).

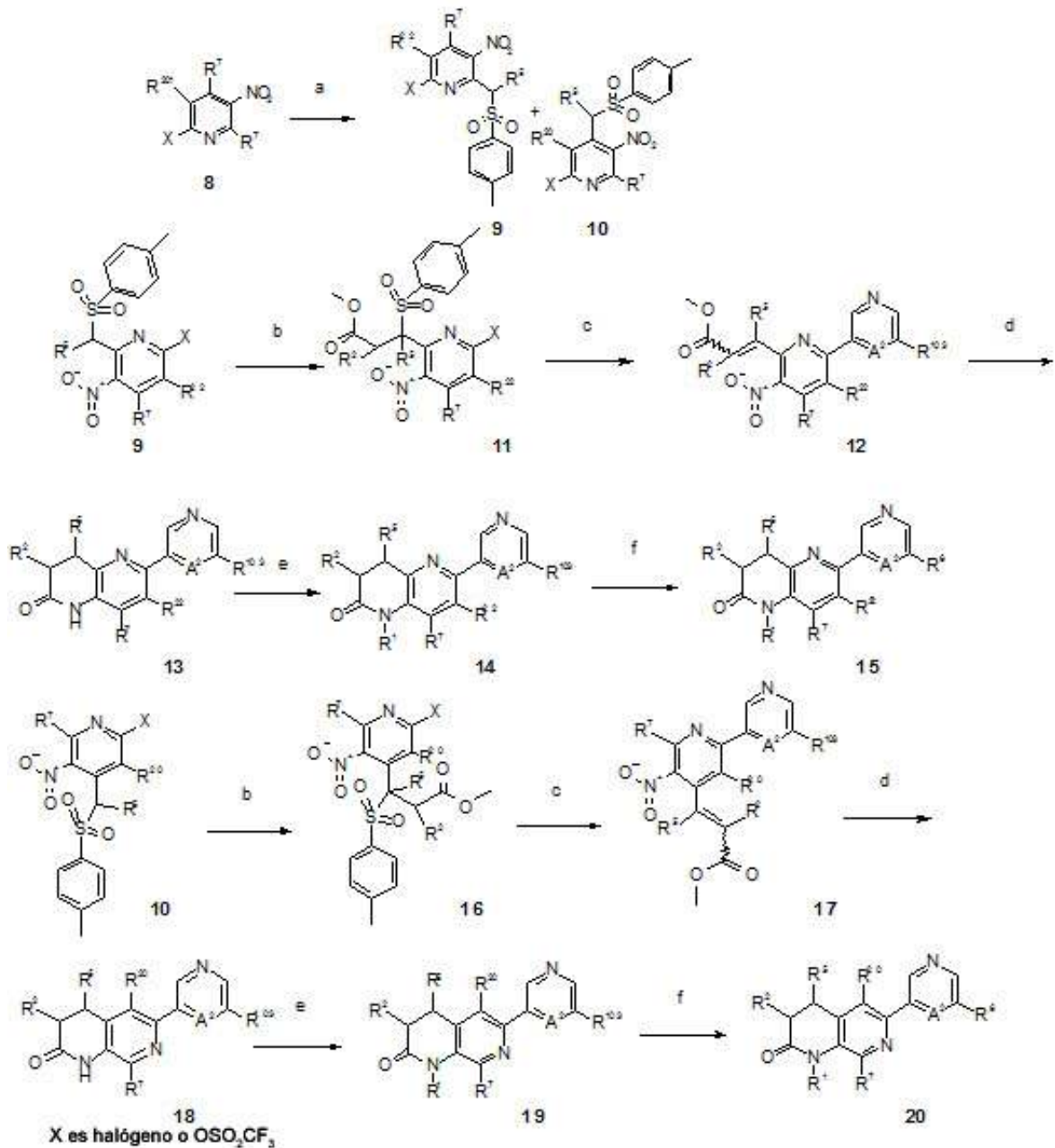
La reacción de los lactamos **2** con, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2,5-dioxaborolano) en solventes como dimetilsulfóxido o dioxano en presencia de acetato potásico y catalizadores como dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano) a temperaturas de hasta aproximadamente 100°C proporciona compuestos de éster borónico **3** (etapa b). La condensación con compuestos de éster borónico **3** con haluros de arilo adecuados **4** ó **6** (para posibles síntesis de los haluros de arilo **4** ó **6**, ver el Esquema 2) puede

llevarse a cabo utilizando condiciones de Suzuki, por ejemplo en presencia de catalizadores, tale como tri-o-tolilfosfina/acetato de paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) opcionalmente en forma de un complejo
 5 diclorometano (1:1) y en presencia de una base, tal como fosfato potásico acuoso o no acuoso, carbonato sódico o potásico, en un solvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y en una atmósfera inerta, tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas preferentemente de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130°C
 10 conduce a los aductos **5** ó **7** (etapa c). Los compuestos **7** pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la fórmula general **5** mediante los métodos descritos en los Esquemas siguientes, en los ejemplos o mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia (etapa d).

Los compuestos halonitropiridina **8** (Esquema 1b) con por lo menos un
 15 sustituyente R⁷ del hidrógeno orto respecto al grupo nitro reaccionan con 1-cloro-1-R5-metanosulfonyl-4-metilbenceno en solventes como THF y en presencia de una base como terc-BuOK en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y la temperatura ambiente, proporcionando las sulfonas regioisoméricas **9** y **10** (etapa a). El tratamiento de las sulfonas **9** y **10** con un compuesto éster de ácido haloacético
 20 en un solvente como N,N-dimetilformamida y en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, carbonato sódico o potásico, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C proporciona los aductos éster de ácido acético **11** y **16** (etapa b). Las reacciones de Suzuki de los aductos **11** y **16** con derivados adecuados de heteroarilo-ácido
 25 borónico bajo las condiciones indicadas para la etapa c (Esquema 1a) proporciona los aductos **12** y **17**, que contienen fracciones de éster acrílico mediante eliminación concomitante de los grupos 4-metil-benceno-sulfonyl (etapa c). La hidrogenación catalítica, por ejemplo utilizando Pd/C y AcOH en metanol a temperatura elevada y con presión de H₂ de entre aproximadamente 50 y 200 psi proporciona los
 30 compuestos lactamo **13** y **18** (etapa d). El tratamiento de los compuestos lactamo **13** y **18** con un agente alquilante, tal como un alquilo o haluro de cicloalquilo, alquilo o tosilato de cicloalquilo o un alquilo o mesilato de cicloalquilo en un solvente como THF o N,N-dimetilformamida en presencia de una base como hidruro sódico o potásico preferentemente a aproximadamente 0°C proporciona los compuestos
 35 lactamo alquilados **14** y **19** (etapa e). Los compuestos lactamo alquilados **14** y **19**

pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la fórmula general **15** ó **20** mediante los métodos descritos en los Esquemas siguientes, en los ejemplos o mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia (etapa f).

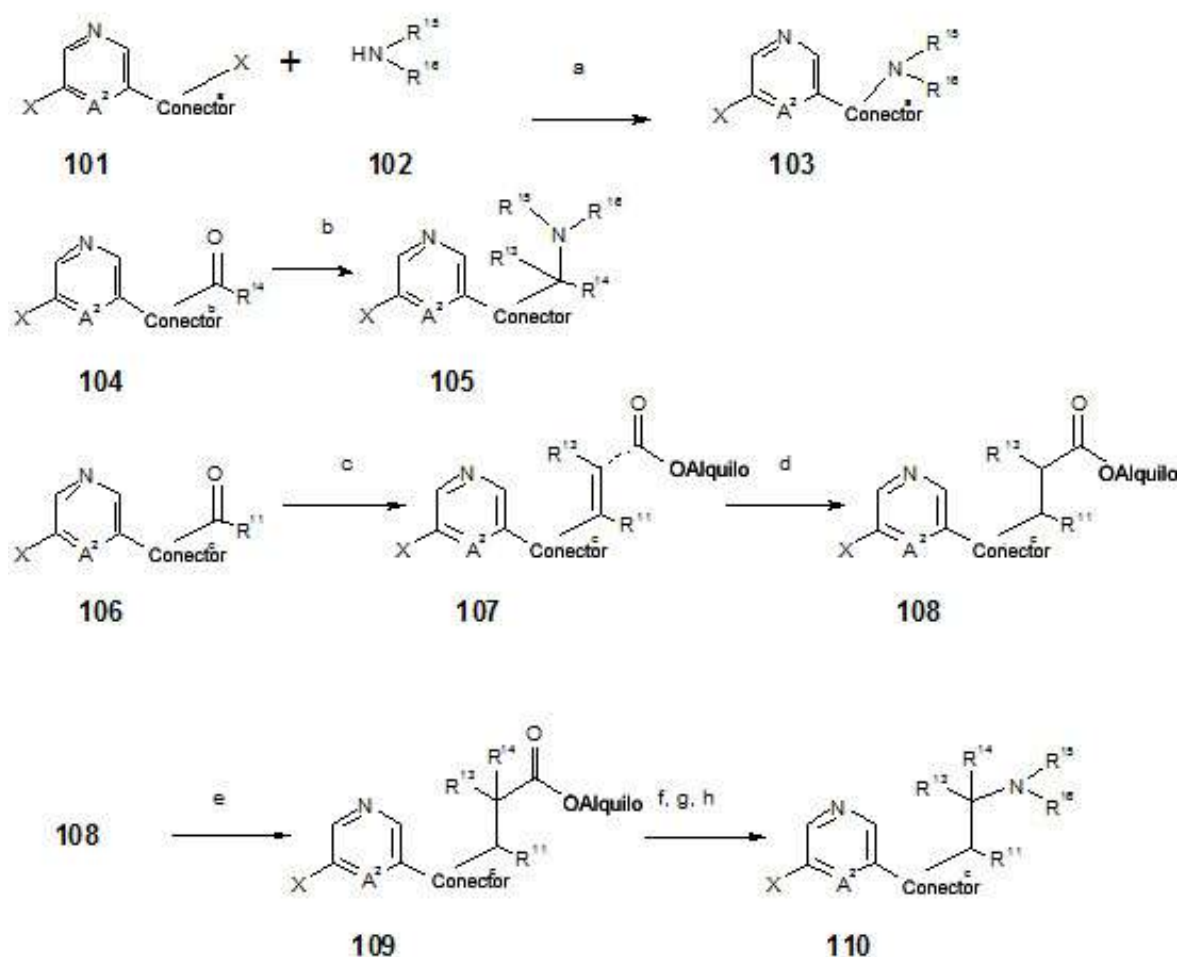
Esquema 1b



R^{102} representa sustituyentes tales como, p.ej., los mostrados en los Esquemas 2a y 2b, que permiten la transformación posterior en R^6 en una etapa posterior de la síntesis

R^{201} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo la síntesis

Esquema 2a



X es halógeno o OSO_2CF_3

Los Esquemas 2a y 2b describen posibles síntesis de los compuestos de haluro de arilo 103, 105, 110, 114, 117 y 121, que corresponden a los haluros de arilo 4 y 6 en el Esquema 1. Los conectores utilizados en el Esquema 2a se definen a continuación:

Conector^a = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$ o $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$;

Conector^b = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$ or $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$;

10 Conector^c = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$ o $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$.

Los compuestos **101** (Esquema 2a) que portan un Conector^a alifático reaccionan con los compuestos amino **102** *per se* o después de la formación de anión, por ejemplo con hidruro sódico en solventes como N,N'-dimetilformamida en

un intervalo de temperaturas de entre 0°C y aproximadamente 100°C, formando los aductos **103** (etapa a). Los compuestos **101** en la que el Conector a se encuentra ausente reaccionan con los compuestos amino **102** (R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido) directamente en presencia de una base como la base de Hunig en un solvente como butanol y temperatura elevada, o mediante la utilización de reacciones de aminación catalizadas por Pd(0) (acoplamiento de Buchwald-Hartwig) bajo una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$) o acetato de paladio (II) ($Pd(COOCH_3)_2$), un ligando fosfina como trifenilfosfina, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (rac-BINAP) o (R)-(-)-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilofosfina y una base, tal como Cs_2CO_3 o KO^{terc}-Bu en un solvente como tolueno, etanol o agua, o mezclas de los mismos a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, en donde el calentamiento puede llevarse a cabo convencionalmente o mediante irradiación de microondas, proporcionando los aductos sustituidos **103** en la que el Conector^a se encuentra ausente (etapa a).

Los compuestos **101** en la que el Conector a se encuentra ausente reaccionan con los compuestos amino **102** (R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$) en solventes como 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato potásico o de cesio, y un compuesto 1,2-diamino quelante como N,N'-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamino-hexano, a temperaturas elevadas, preferentemente con ayuda del calentamiento con microondas, proporcionando los aductos sustituidos **103** en la que el Conector^a se encuentra ausente (etapa a).

Los procedimientos de aminación reductora adecuados tales como, por ejemplo, el tratamiento de aldehídos o cetonas **104** y fracciones amino adecuadas con $NaBH(OAc)_3$ en un procedimiento en una etapa en un solvente como metanol preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente o en un procedimiento de dos etapas mediante en primer lugar el tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) en solventes como metanol o tolueno, preferentemente a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes, seguido de la reacción con $NaBH_4$, preferentemente a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente, convierten los aldehídos o cetonas **104** en compuestos amino

105; alternatively, las iminas obtenidas tras el tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) pueden evaporarse, después redisolverse en un solvente como THF y tratarse con un reactivo de Grignard $R^{13}MgX$, preferentemente a una temperatura de entre $-40^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$, conduciendo a los compuestos amino **105** que portan el
 5 sustituyente específico R^{13} (etapa b).

Los aldehídos y cetonas **106** reaccionan en reacciones de Horner-Emmons utilizando, por ejemplo, reactivos como dimetil(metoxicarbonil)metilfosfonato, opcionalmente portando un R^{13} adicional sustituido en el grupo metileno, y una base como hidruro sódico en un solvente como tetrahidrofurano, preferentemente entre
 10 aproximadamente $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del solvente, proporcionan ésteres insaturados **107** (etapa c). La reducción del doble enlace en los ésteres insaturados **107** puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, la utilización de una mezcla de cloruro de níquel y borohidruro sódico como agentes reductores en solventes como metanol, preferentemente a una temperatura de entre $0^{\circ}C$ y la temperatura ambiente,
 15 conduciendo a compuestos éster **108** (etapa d). Los ésteres monosustituídos o disustituídos en posición α **109** pueden sintetizarse a partir de ésteres **108**, mediante tratamiento con una base como LDA o HMDS en solventes como tetrahidrofurano ó 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de uno o secuencialmente de dos haluros de alquilo diferentes, llevando a cabo la reacción preferentemente a una temperatura
 20 de entre $-78^{\circ}C$ y la temperatura ambiente (etapa e). Los ésteres **109** pueden transformarse adicionalmente en compuestos amino **110** adecuados para funcionar como los compuestos 4 ó 6 en el Esquema 1, por ejemplo mediante formación de amida con amonio en metanol a aproximadamente la temperatura ambiente, reorganización de Hofmann, tratamiento con hidróxido sódico, y bromo en un
 25 solvente como etanol, preferentemente a una temperatura de entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del solvente y la posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g y h) mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

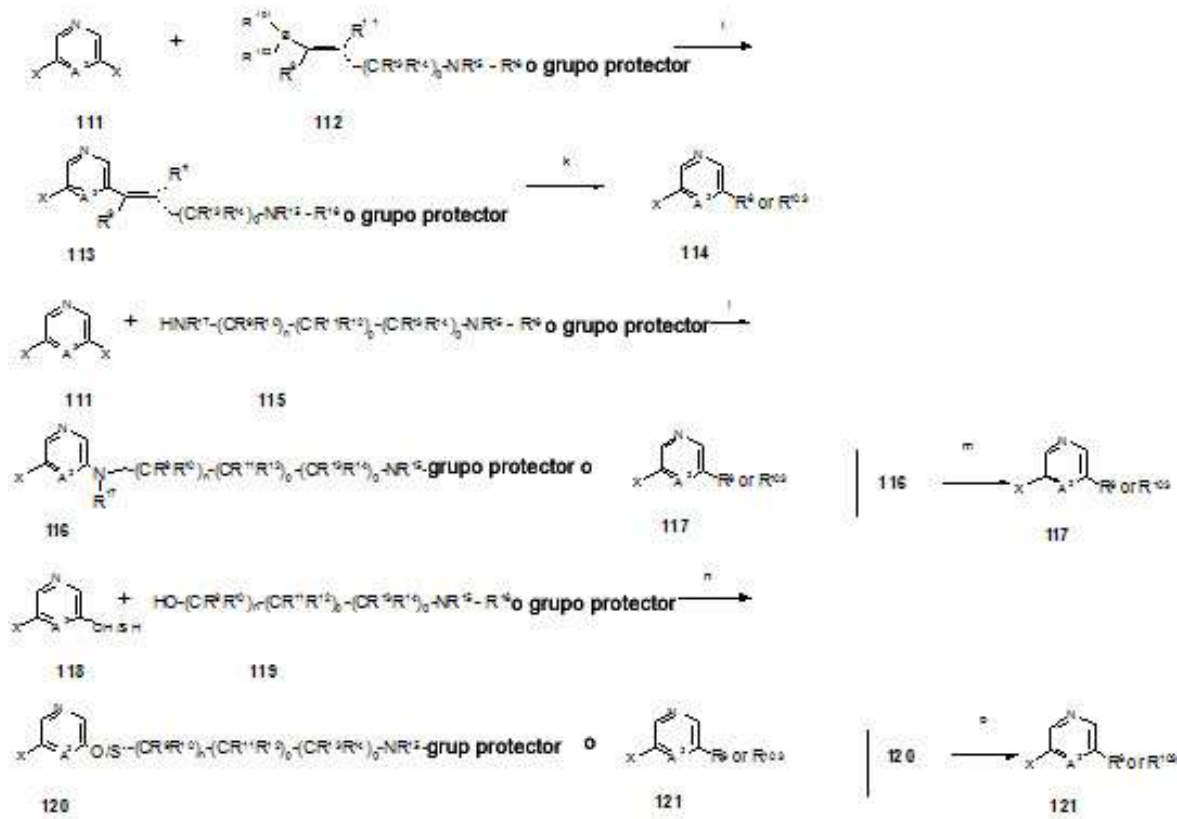
Los compuestos amino **110** también pueden obtenerse mediante hidrólisis de los ésteres **109** en los ácidos correspondientes, seguido del tratamiento con
 30 difenilfosforil-azida, TEA en un solvente como tolueno, preferentemente bajo reflujo, y posterior tratamiento con, por ejemplo, trimetilsilanoato sódico en un solvente como THF, preferentemente a aproximadamente RT mediante la posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g y h) mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos heteroaromáticos sustituidos con dihalógeno o ditriflato **111** (Esquema 2b) reaccionan con derivados insaturados del ácido borónico **112** bajo condiciones de Suzuki tal como se indica en el Esquema 1, etapa c, proporcionando los aductos **113** (etapa i). La eliminación del doble enlace en los compuestos **113**, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, seguido de modificaciones sintéticas estándares adicionales, transforma los compuestos **113** en sintones **114** (etapa k).

La reacción de los compuestos **111** con los compuestos amino **115**, llevada a cabo bajo condiciones como las indicadas para la transformación de los compuestos **101** en la que el Conector a se encuentra ausente en los compuestos **103**, proporciona los compuestos **116** ó **117** (etapa l). Los compuestos **116** pueden transformarse mediante modificaciones sintéticas estándares adicionales formando sintones **117** (etapa m).

Los fenoles o tiofenoles **118** reaccionan con alcoholes **119** bajo condiciones de Mitsunobu, por ejemplo con trifenilfosfina y di-terc-butilo, diisopropilo, dietil-azodicarboxilato o di-(4-clorobencil)azodicarboxilato como reactivos en solventes como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, preferentemente a temperatura ambiente, proporcionando los aductos **120** ó **121** (etapa n). Los compuestos **120** pueden transformarse mediante modificaciones adicionales en los sintones **121**, en la que dichas modificaciones incluyen la oxidación en el azufre formando el sulfóxido o sulfona correspondiente, por ejemplo mediante la utilización de ácido m-cloroperbenzoico (etapa o).

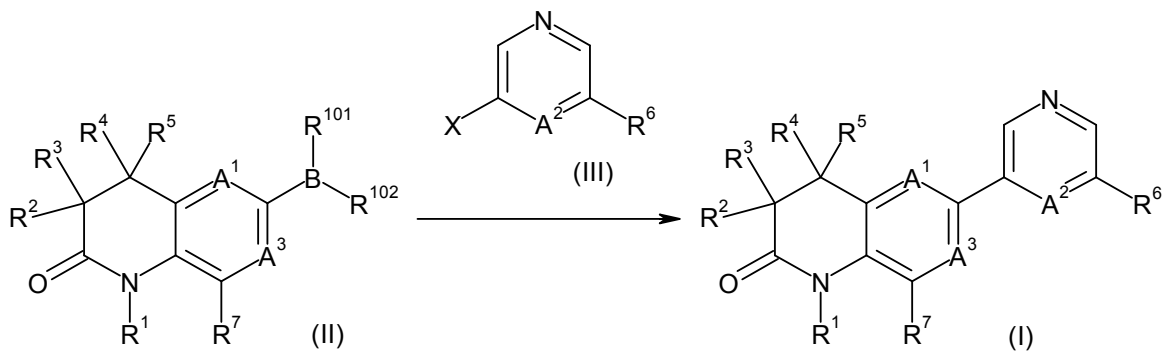
Esquema 2b



X es halógeno o OSO₂CF₃
R¹⁰¹ y R¹⁰², p.ej. conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos forman
R¹⁰³ representa sustituyentes que permiten la transformación posterior en R⁶ en un estadio posterior de la síntesis

Además, una realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de

5 fórmula (III):



en la que A¹, A², A³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son según se define en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato, R¹⁰¹ y R¹⁰² son alquilo,

cicloalquilo o conjuntamente con el átomo de boro se encuentran unidos formando conjuntamente un borolanilo.

En particular en presencia de catalizadores, tales como tri-*o*-tolilfosfina/acetato de paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II), opcionalmente en forma de un complejo diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato potásico acuoso o no acuoso, carbonato sódico o potásico, en un solvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas particularmente de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130°C, en la que A¹, A², A³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se define en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato, R¹⁰³ y R¹⁰⁴ son alquilo, cicloalquilo o conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos forman conjuntamente un borolanilo.

También es un objeto de la presente invención un compuesto según la fórmula (I), tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

De manera similar, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria y un portador terapéuticamente inerte.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según
5 la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la
10 hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto
15 según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o profilaxis de la hipertensión.

20 También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para el tratamiento o profilaxis del aldosteronismo primario.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un
25 medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la
30 preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva.

5 También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la hipertensión.

También es una realización de la presente invención la utilización de un
10 compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del aldosteronismo primario.

También es un objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión,
15 el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, comprendiendo el método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad renal crónica, comprendiendo el método la
20 administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva, comprendiendo el método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula
25 (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la hipertensión, comprendiendo el método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

30 También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis del aldosteronismo primario, comprendiendo el método la

administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, preparada según cualquiera de los procedimientos descritos.

5 Procedimientos de ensayo

En la presente memoria se identificó la utilización de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (transitoria o establemente) enzimas de la familia de CYP11. Concretamente los presentes inventores desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad
10 enzimática de CYP11B1 humano, CYP11B2 humano, CYP11A1 humano, CYP11B1 de *Cynomolgus* o CYP11B2 de *Cynomolgus*. Resulta importante que la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) que son importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó en estas células actividad enzimática relevante de la familia de CYP11 (en comparación con
15 las células H295R). Por lo tanto, la línea celular G-402 resulta adecuada de modo único como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

Las células G-402 pueden obtenerse de la ATCC (CRL-1440) y se derivaron originariamente de un leiomioblastoma renal.

20 Los plásmidos de expresión contienen el ORF de CYP11B1 humano/Cyno o CYP11B2 bajo el control de un promotor adecuado (promotor del CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Utilizando técnicas estándares, se transfectó el plásmido de expresión en las células G-402 y estas células seguidamente se seleccionaron para la expresión de los marcadores de resistencia
25 dados. A continuación, se seleccionaron clones celulares individuales y se evaluaron para la expresión de la actividad enzimática deseada utilizando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) ó 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Las células G-402 que expresan constructos de CYP11 se establecieron tal como se ha indicado anteriormente y se mantuvieron en medio 5a de McCoy
30 modificado, ATCC nº de catálogo 30-2007 que contenía FCS al 10% y 400 µg/ml de G418 (geneticina) a 37°C bajo una atmósfera de 5% de CO₂/95% de aire. Se llevaron a cabo ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía

carbono al 2,5% tratado con FCS y una concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona 0,3 a 10 uM, 11-desoxicortisol o corticosterona). Para someter a ensayo la actividad enzimática, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 horas. A continuación, se transfirió una alícuota del sobrenadante y se analizó para la concentración del producto esperado (Aldosterona para CYP11B2; Cortisol para CYP11B1). Las concentraciones de estos esteroides pueden determinarse utilizando ensayos de HTRF de CisBio, analizando aldosterona o cortisol.

La inhibición de la liberación de los esteroides producidos puede utilizarse como medida de la inhibición enzimática respectiva por parte de los compuestos de ensayo añadidos durante el ensayo enzimático celular. La inhibición dependiente de dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula a partir de una gráfica de concentraciones de inhibidor añadidas (eje x) vs. nivel medido de esteroide/producto (eje y). A continuación, se calcula la inhibición ajustando la función sigmoideal de 4 parámetros siguiente (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos crudos utilizando el método de cuadrados mínimos:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en el que A es el valor y máximo, B es el factor EC₅₀ determinado utilizando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de la pendiente.

El valor A máximo corresponde a la cantidad de esteroide producido en ausencia de un inhibidor; el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectada con el enzima totalmente inhibido.

Los valores de EC₅₀ para los compuestos reivindicados en la presente memoria se sometieron a ensayo con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a ensayo la actividad enzimática de Cyp11B2 en presencia de 1 µM de desoxicorticosterona y cantidades variables de inhibidores; se sometió a ensayo la actividad enzimática de Cyp11B1 en presencia de 1 µM de desoxicortisol y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	EC₅₀ CYP11B2 humano μM	EC₅₀ CYP11B1 humano μM
1	0,170	3,70
2	0,430	>3
3	0,715	>3
4	0,011	0,35
5	0,019	1,08
6	0,098	3,34
7	0,056	0,57
8	0,049	2,33
9	0,829	>10
10	0,020	0,17
11	0,076	0,41
12	0,002	0,05
13	0,319	17,89
14	0,308	1,57
15	0,019	1,20
16	0,011	0,86
17	4,649	>10
18	0,058	0,75
19	0,023	0,80

Ejemplo	EC₅₀ CYP11B2 humano μM	EC₅₀ CYP11B1 humano μM
20	0,003	0,02
21	0,021	0,26
22	0,025	0,10
23	0,032	0,39
24	0,007	0,22
25	0,005	0,11
26	0,018	0,57
27	0,007	0,27
28	0,121	0,78
29	0,260	5,56
30	0,170	10,22
31	0,172	>3
32	1,293	>10
33	1,256	>10
34	0,416	29,22
35	0,325	>10
36	0,071	2,57
37	0,044	1,59
38	0,081	1,50

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
39	0,010	0,12
40	0,015	0,75
41	0,067	5,56
42	0,028	0,16
43	0,040	1,56
44	0,005	0,568
45	0,087	0,863
46	0,005	0,298
47	0,003	0,061
48	0,049	0,392
49	0,271	1,003
50	0,003	0,024
51	0,032	1,872
52	0,030	0,139
53	0,008	0,453
54	n.d.	3,855
55	0,682	11,133
56	0,040	0,587
57	0,026	0,393

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
59	0,033	0,710
60	0,685	n.d.
61	0,508	20,108
62	0,177	8,543
63	0,731	15,994
64	0,423	12,328
65	0,315	13,084
66	0,710	n.d.
67	0,160	7,675
68	0,350	33,719
69	0,411	3,492
70	0,202	15,608
71	0,081	2,497
72	0,007	0,101
73	0,017	0,575
74	0,286	n.d.
75	0,008	0,509
76	0,023	0,452
77	0,042	0,223

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
78	0,121	1,145
79	0,035	0,302
80	0,043	0,493
81	0,172	4,635
82	0,008	0,020
83	0,009	0,046
84	0,034	0,526
85	0,003	0,048
86	0,004	0,108
87	0,017	1,066
88	0,001	0,013
89	0,014	0,276
90	0,011	1,497
91	0,043	3,068
92	0,016	0,632
93	0,023	0,613
94	0,023	1,336
95	0,017	1,781
96	0,022	1,676

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
97	0,006	0,111
98	0,011	0,360
99	0,035	1,117
100	0,007	0,140
101	0,002	0,179
102	0,014	1,441
103	0,015	2,927
104	0,010	0,094
105	0,086	2,581
106	0,020	2,683
107	0,002	0,044
108	0,032	1,110
109	0,078	0,712
110	0,006	0,187
111	0,004	0,081
112	0,006	0,151
113	0,075	1,575
114	0,008	0,142
115	0,001	0,014

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
116	0,003	0,081
117	0,008	0,121
118	0,004	0,682
119	0,006	0,075
120	0,000	0,008
121	0,019	1,371
122	0,009	0,535
123	0,062	2,917
124	0,005	0,138
125	0,003	0,154
126	0,007	0,642
127	0,012	0,400
128	0,119	2,286
129	0,030	0,613
130	0,162	10,483
131	0,003	0,440
132	0,029	4,800
133	0,010	0,837
134	0,003	0,094

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
135	0,006	0,163
136	0,047	2,433
137	0,006	0,872
138	0,003	0,267
139	0,018	0,455
140	0,114	6,646
141	0,856	19,889
142	0,003	0,380
143	0,009	0,051
144	0,004	0,460
145	0,175	3,779
151	0,005	0,090
152	0,154	4,752
153	0,375	11,100
154	0,114	1,427
155	0,047	0,589
156	0,155	1,374
157	0,463	3,256
158	0,239	6,429

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
159	0,180	7,933
160	0,113	0,716
161	0,001	0,008
162	0,062	2,853
163	0,061	2,387
164	0,009	0,207
165	0,013	0,494
166	0,022	1,206
167	0,018	0,898
168	0,014	0,273
169	0,035	0,850
170	0,015	0,699
171	0,009	0,420
172	0,001	0,069
173	0,031	0,800
174	0,033	1,225
175	0,007	0,688
176	0,128	n.d.
177	0,117	8,464

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
178	0,010	0,535
179	0,012	0,169
180	0,033	1,891
181	0,025	2,320
182	0,006	0,302
183	0,004	0,268
184	0,227	9,741
185	0,633	9,289
186	0,011	0,199
187	0,027	0,705
188	0,014	0,572
189	0,002	0,093
190	0,007	0,442
191	0,010	0,777
192	0,029	1,981
193	0,022	1,009
194	0,041	1,704
195	0,001	0,056
196	0,008	0,514

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
197	0,004	0,062
198	0,007	0,188
199	0,003	0,028
200	0,001	0,031
201	0,024	0,436
202	0,013	0,170
203	0,083	4,957
204	0,020	2,237
205	0,097	4,025
206	0,010	0,237
207	0,044	2,543
208	0,059	4,202
209	0,162	7,544
210	0,030	1,344
211	0,005	0,119
212	0,051	4,834
213	0,041	0,834
214	0,030	0,104
216	0,042	0,879

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
217	0,029	1,256
218	0,029	1,196
219	0,012	0,557
220	0,002	0,040
222	0,004	1,008
223	0,036	2,855
224	0,006	0,173
225	0,006	0,691
226	0,011	1,767
227	0,004	0,157
228	0,009	0,356
229	0,010	0,656
230	0,001	0,007
231	0,019	0,802
232	0,001	0,016
233	0,013	0,219
234	0,027	2,258
235	0,109	4,662
236	0,003	0,077

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
237	0,008	0,143
238	0,005	0,513
239	0,021	0,401
240	0,250	15,012
241	0,007	0,251
242	0,100	3,686
243	0,001	0,026
244	0,002	0,075
245	0,001	0,072
246	0,013	4,723
247	0,005	0,069
248	0,000	0,007
249	0,014	0,261
250	0,035	1,247
251	0,001	0,006
252	0,026	0,468

Ejemplo	EC ₅₀ CYP11B2 humano μM	EC ₅₀ CYP11B1 humano μM
253	0,193	4,475
254	0,001	0,049
255	0,013	1,325
256	0,008	0,158
257	0,022	0,679
258	0,013	0,291
259	0,001	0,154
260	0,000	0,001
261	0,062	1,222
262	0,084	1,817
263	3,101	n.d.
264	0,024	2,921
265	0,009	0,623
266	0,054	0,623
267	0,001	0,236

Los compuestos de fórmula (I) y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se han indicado en la presente memoria presentan valores de EC₅₀ (CYP11B2) de entre 0,000001 uM y 1.000 uM; algunos

compuestos particulares presentan valores de EC_{50} (CYP11B2) de entre 0,00005 μ M y 500 μ M; algunos compuestos particulares adicionales presentan valores de EC_{50} (CYP11B2) de entre 0,0005 μ M y 5 μ M. Estos resultados se han obtenido mediante la utilización del ensayo enzimático descrito.

5 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones,
10 emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de pulverizaciones nasales) o por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosamente (por ejemplo en forma de soluciones para inyección).

15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como excipientes
20 para, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Son adyuvantes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Son adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

25 Son adyuvantes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son adyuvantes adecuados para supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes,
30 solubilizantes, sustancias incrementadoras de la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o

antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la
5 administración oral, resultará apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,5 mg y 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1 a 3 dosis individuales, que puede consistir, por ejemplo, de las mismas cantidades. Sin embargo, resultará evidente que el límite
10 superior proporcionado en la presente memoria puede excederse en el caso de que se demuestre que ello está indicado.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por la aldosterona.

15 Los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos también muestran una inhibición variable de CYP11B1. Estos compuestos pueden utilizarse para la inhibición de CYP11B1 en combinación con la inhibición variable de CYP11B2. Dichos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de condiciones que muestran una
20 producción/niveles excesivos de cortisol o niveles excesivos de tanto cortisol como aldosterona (por ejemplo el síndrome de Cushing, los pacientes de quemaduras, la depresión, los trastornos de estrés post-traumático, el estrés crónico, los adenomas corticotróficos y la enfermedad de Cushing).

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres
25 farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de condiciones cardiovasculares (incluyendo la hipertensión y la insuficiencia cardíaca), condiciones renales, condiciones hepáticas, condiciones vasculares, condiciones inflamatorias, dolor, retinopatía, neuropatía (tal como la neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción
30 barorreceptora, enfermedades fibróticas, depresión y similares.

Entre las condiciones cardiovasculares se incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca coronaria, la arritmia, la fibrilación arterial, las lesiones cardíacas, la fracción de eyección reducida, la disfunción cardíaca diastólica

y sistólica, la necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, la insuficiencia cardíaca, la cardiomiopatía hipertrófica, alteraciones de la elasticidad arterial, alteraciones del llenado diastólico, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, lesiones necróticas
 5 miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de la muerte cardíaca súbita, restenosis, ictus y daño vascular.

Entre las condiciones retinianas se incluyen la insuficiencia renal aguda y crónica, la enfermedad renal de estadio terminal, la eliminación reducida de la creatinina, la tasa reducida de filtración glomerular, la nefropatía diabética, la
 10 expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, trombosis focal de los capilares glomerulares, necrosis fibrinoide global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como la retracción isquémica, microalbuminuria, nefropatía, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchado y proliferación de las células intracapilares
 15 (endoteliales y mesangiales) y/o de las células extracapilares (semilunas).

Entre las condiciones hepáticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la cirrosis hepática, la ascites hepática, la congestión hepática, la esteatohepatitis no alcohólica y similares.

Entre las condiciones vasculares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la
 20 enfermedad vascular trombótica (tal como la necrosis fibrinoide mural, la extravasación y fragmentación de los glóbulos rojos y la trombosis luminal y/o mural), la arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales hinchadas circundadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), la aterosclerosis, la elasticidad vascular reducida (tal como rigidez, elasticidad ventricular reducida y
 25 elasticidad vascular reducida), la disfunción endotelial, y similares.

Entre las condiciones inflamatorias se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la artritis (por ejemplo la osteoartritis), las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)) y similares.

30 El dolor incluye, aunque sin limitación, el dolor agudo, el dolor crónico (por ejemplo la artralgia) y similares.

El edema incluye, aunque sin limitación, el edema de tejido periférico, la congestión hepática, la congestión esplénica, el ascites hepático, la congestión respiratoria o pulmonar, y similares.

Entre las insulinoopatías se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus de tipo I, la diabetes mellitus de tipo II, la sensibilidad a la glucosa, el estado prediabético, el síndrome X, y similares.

Entre las enfermedades fibróticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la fibrosis miocárdica e intrarrenal, la fibrosis intersticial renal y la fibrosis hepática.

Además, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se indican en la presente memoria también pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de una condición cardiovascular seleccionada de entre el grupo que consiste de hipertensión, insuficiencia cardíaca (particularmente la insuficiencia cardíaca posterior al infarto de miocardio), la hipertrofia ventricular izquierda y el ictus.

En otra realización, la condición cardiovascular es la hipertensión.

En otra realización, la condición cardiovascular es la insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la condición cardiovascular es la hipertrofia ventricular izquierda.

En otra realización, la condición cardiovascular es el ictus.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de condiciones renales.

En otra realización, la condición renal es la nefropatía.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo II.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo I.

La invención se ilustra a continuación mediante Ejemplos, que no presentan carácter limitativo.

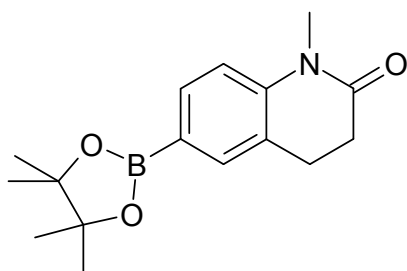
En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan en forma de una mezcla de enantiómeros, pueden separarse los enantiómeros puros mediante
5 métodos descritos en la presente memoria o mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la cromatografía quiral o la cristalización.

Ejemplos

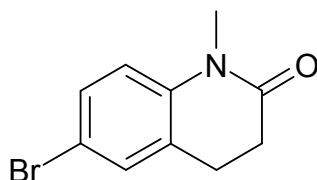
Todos los ejemplos e intermediarios se prepararon bajo una atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario.

Intermediario A-1

- 5 **1-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

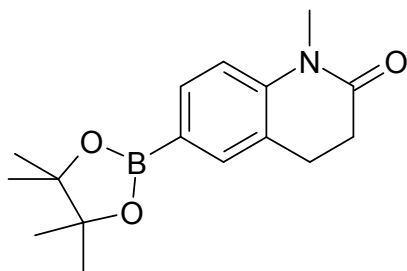


[A]6-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



- 10 A una solución de 6-bromo-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (5 g, 22,1 mmoles) en DMF (100 ml) enfriada a 0°C se añadió terc-butóxido potásico (4,69 g, 44,2 mmoles) en partes y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (4,08 g, 28,8 mmoles) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la
- 15 noche. Se añadió más Mel (1,25 g, 8,86 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C hasta completar la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en 100 ml de HCl 1 M y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en
- 20 gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 30% de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (4,23 g, 80%) en forma de un sólido blanquecino. EM: 240,0, 242,1 (M+H⁺).

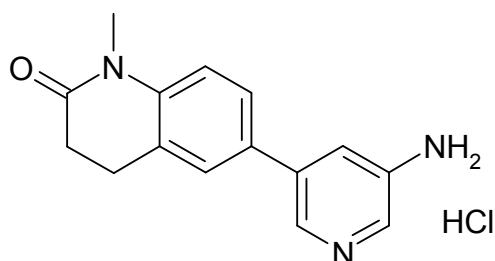
[B]1-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



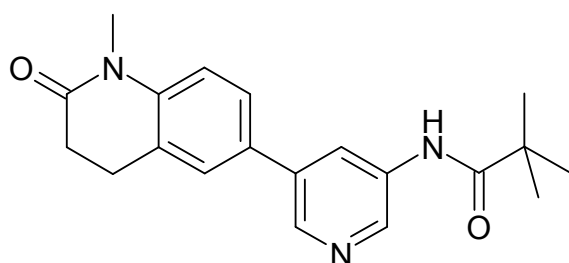
Se cargó un matraz con 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (3 g, 12,5 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,81 g, 15,0 mmoles), acetato potásico (3,68 g, 37,5 mmoles) y dioxano (48 ml). La mezcla se
 5 purgó con Ar, después se añadió complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) [aducto $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$] (457 mg, 0,625 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2x150 ml). El filtrado resultante se lavó con solución hipersalina sobre Na_2SO_4 , se
 10 filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 40% de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (2,63 g, 73 %) en forma de un sólido blanquecino. EM: 288,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermediario A-2

15 **Hidrocloreuro de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

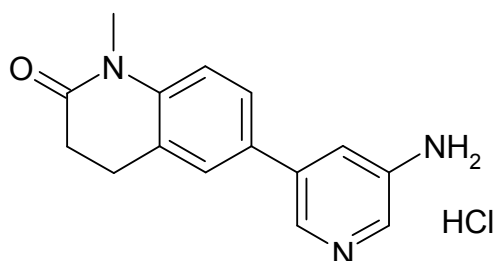


[A] 2,2-Dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propionamida



Se cargó un vial para microondas con N-(5-bromopiridín-3-il)pivalamida (0,2 g, 0,778 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) (0,246 g, 0,856 mmoles) y DMF (4 ml). La mezcla de reacción se cargó con argón; después, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), seguido de solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (2,33 ml, 2,33 mmoles), y la reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2x20 ml). El filtrado resultante se lavó con solución hipersalina sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,195 g, 74%) en forma de un sólido blanco. EM:338,2 (M+H⁺).

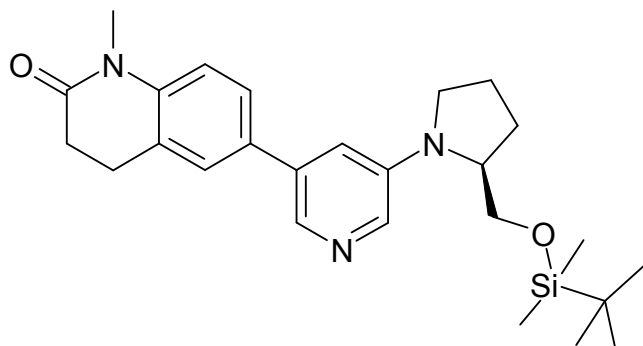
[B] Hidrocloruro de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



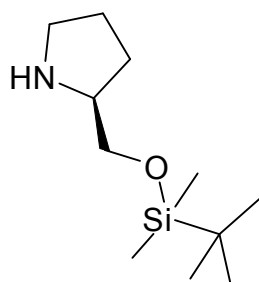
Una suspensión de 2,2-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propionamida (0,195 g, 0,578 mmoles) en HCl acuoso 1 N (5,78 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material sólido resultante se trituroó en MeOH, se separó mediante filtración y se secó adicionalmente bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título (0,115 g, 69%) en forma de sólido blanquecino como la sal HCl. EM:254,1 (M+H⁺).

Intermediario A-3

6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

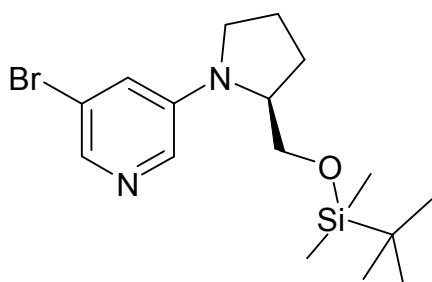


[A] (S)-2-((tert-butyl-dimethyl-silaniloxy)methyl)-pirrolidina



A una solución de (S)-pirrolidín-2-il-metanol (0,69 g, 6,82 mmoles) en DCM (3 ml)
 5 enfriada a 0°C se añadió TEA (1,38 g, 13,6 mmoles), seguido de TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmoles) en DCM (3 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en NH₄Cl (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a
 10 sequedad, proporcionando el compuesto del título (1,11 g, 76%) en forma de aceite amarillo. EM: 216,2 (M+H⁺).

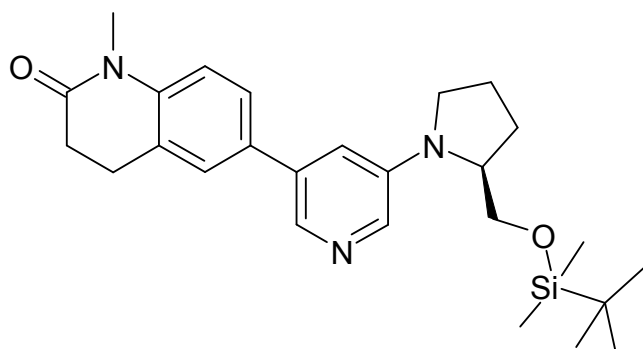
[B] 3-Bromo-5-[(S)-2-((tert-butyl-dimethyl-silaniloxy)methyl)-pirrolidín-1-il]-piridina



A una solución de (S)-2-((tert-butildimetilsililoxy)methyl)pirrolidina (0,455 g, 2,11
 15 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) (0,039 g, 0,042 mmoles) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (rac-BINAP) (0,066 g, 0,106 mmoles). La solución se purgó con argón y se calentó a 85°C

durante 10 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron terc-butóxido sódico (0,406 g, 4,22 mmoles) y 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmoles) y la mezcla de reacción seguidamente se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl saturado (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,412 g, 53%) en forma de aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 (M+H⁺).

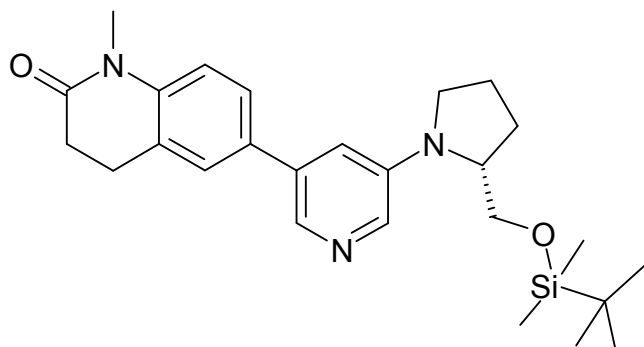
10 **[C] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



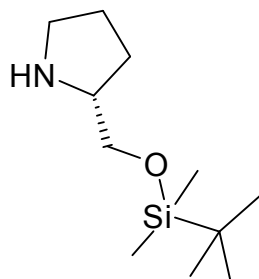
Se cargó un vial para microondas con 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)pirrolidín-1-il]-piridina (0,091 g, 0,245 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) (0,077 g, 0,270 mmoles) y DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón; después, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,017 g, 0,025 mmoles), seguido de solución acuosa 1N de Na₂CO₃ (0,980 ml, 0,980 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró en NaHCO₃ acuoso (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,1 g, 90%) en forma de un sólido blanco. EM: 452,1 (M+H⁺).

Intermediario A-4

6-{5-[(R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



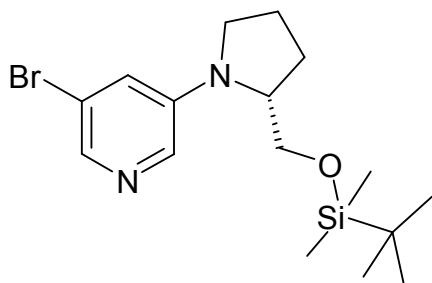
[A] (R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



5

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [A], se hizo reaccionar (R)-pirrolidín-2-il-metanol con TBDMS-Cl en presencia de TEA, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:216,3 (M+H⁺).

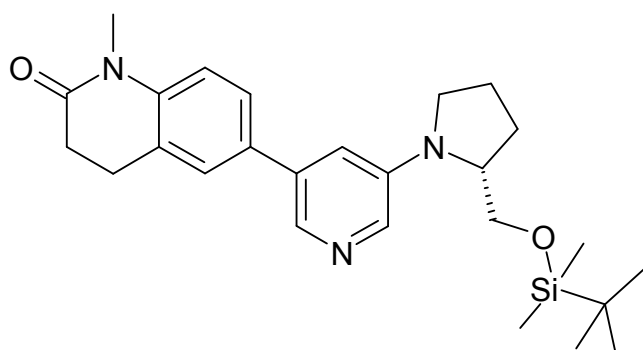
[B] 3-Bromo-5-[(R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridina



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [B], se hizo reaccionar (R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd₂(dba)₃, rac-BINAP y *terc*-butóxido sódico, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:371,0, 372,9 (M+H⁺).

15

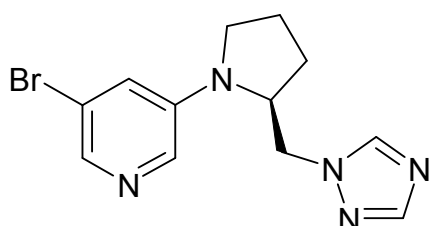
[C] 6-{5-[(R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



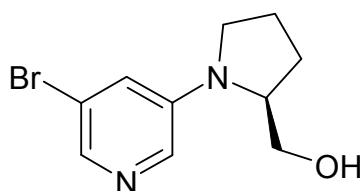
- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C], se unió 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (intermediario A-1) a 3-bromo-5-[(R)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:452,1 ($M+H^+$).

10 **Intermediario A-5**

3-Bromo-5-[(S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il]-piridina



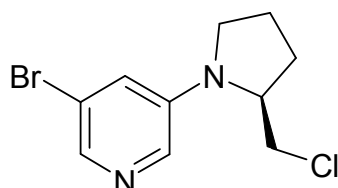
[A] [(S)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol



- 15 A una solución de 3-bromo-5-[(S)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridina (intermediario A-3 [B], 0,1 g, 0,269 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,202 ml, 0,808 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo

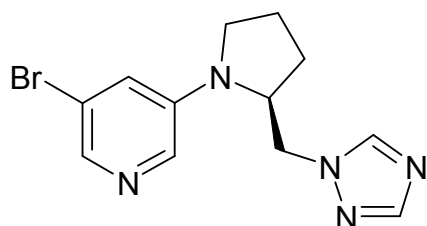
se diluyó con DMC, se vertió en NaHCO_3 acuoso (10 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, proporcionando el compuesto del título (0,060 g, 87%) en forma de aceite amarillo. EM: 257,0, 259,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **[B] 3-Bromo-5-((S)-2-clorometil-pirrolidín-1-il)-piridina**



A una solución de (S)-(1-(5-bromopiridín-3-il)pirrolidín-2-il)metanol (0,060 g, 0,233 mmoles) en DCM (1 ml) enfriada a 0°C se añadió cloruro de tionilo (0,112 g, 0,932 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en NaHCO_3 acuoso (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,055 g, 86%) en forma de aceite naranja. EM: 275,0, 277,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **[C] 3-Bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il)-piridina**

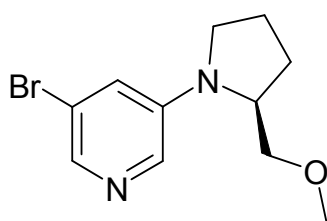


A una solución de NaH (0,011 g, 0,272 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió 1H-1,2,4-triazol (0,016 g, 0,236 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 3-bromo-5-((S)-2-clorometil-pirrolidín-1-il)-piridina (0,05 g, 0,181 mmoles) en DMF (0,5 ml) a la mezcla de reacción, que se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en NaHCO_3 acuoso (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a

sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,04 g, 72%) en forma de aceite amarillo. EM:308,0, 310,0 ($M+H^+$).

Intermediario A-6

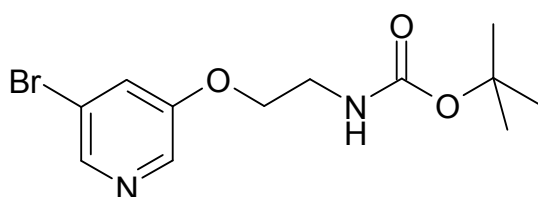
5 3-Bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-il)-piridina



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [B], se hizo reaccionar (S)-2-metoximetil-pirrolidina con 3,5-dibromopiridina en presencia de $Pd_2(dba)_3$, rac-BINAP y terc-butoxido sódico, proporcionando el
 10 compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-7

Terc-butil éster de ácido [2-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-etil]-carbámico

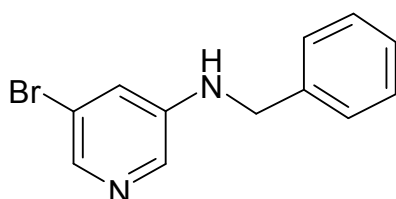


15 A una solución de 5-bromopiridín-3-ol (0,5 g, 2,87 mmoles) en THF (30 ml) enfriada a 0°C se añadió trifenilfosfina (0,829 g, 3,16 mmoles) y 2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo (0,51 g, 3,16 mmoles) en THF (5 ml) seguido de di-(4-clorobencil)azociarboxilato (1,16 g, 3,16 mmoles), añadido en partes, y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla
 20 se diluyó con EtOAc, se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se introdujo en éter dietílico (50 ml) y se dejó reposar en la nevera durante 2

horas. Después de este tiempo, se separó el precipitado sólido mediante filtración y el filtrado resultante se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 30% de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,57 g, 63%) en forma de un sólido blanco. EM: 317,0 y 319,0 ($M+H^+$).

Intermediario A-8

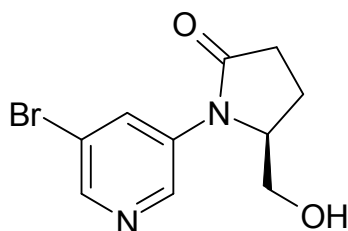
Bencil-(5-bromo-piridín-3-il)-amina



10 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [B], se hizo reaccionar bencilamina con 3,5-dibromopiridina en presencia de $Pd_2(dba)_3$, rac-BINAP y terc-butoxido sódico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM: 262,9, 264,9 ($M+H^+$).

Intermediario A-9

(S)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidín-2-ona

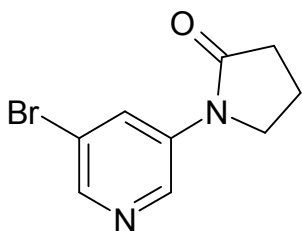


En un tubo sellado, se combinó 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmoles) con (S)-5-(hidroximetil)pirrolidín-2-ona (0,243 g, 2,11 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,040 g, 0,021 mmoles), carbonato potásico (0,583 g, 4,22 mmoles) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,037 g, 0,042 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de Dicalite y se lavó con DCM. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,140 g, 25%) en forma de aceite amarillo pálido. EM:271,1, 273,1 ($M+H^+$).

5 **Intermediario A-10**

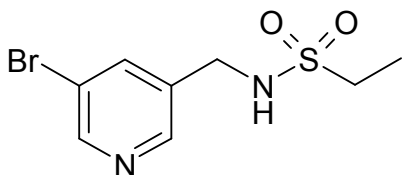
1-(5-Bromo-piridín-3-il)-pirrolidín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-9, se unió pirrolidín-2-ona a 3,5-dibromopiridina, rindiendo el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM:241,0, 243,0 ($M+H^+$).

Intermediario A-11

(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico

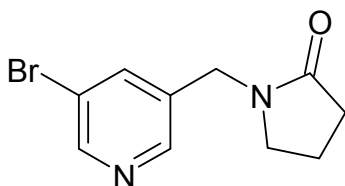


Se cargó un matraz con 5-bromonicotinaldehído (2,55 g, 13,7 mmoles), etanosulfonamida (2,99 g, 27,4 mmoles) y tolueno (250 ml), y después se añadió gota a gota isopropóxido de titanio (5,84 g, 20,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se introdujo en DCM (200 ml) y MeOH (200 ml) y se añadió en partes NaBH_4 (1,04 g, 27,4 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se vertió en agua (100 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de un filtro de Dicalite y se lavó con DCM (3x100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se preadsorbieron sobre gel de sílice. El residuo se purificó mediante

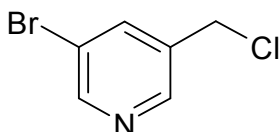
cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (3,01 g, 79%) en forma de un sólido naranja. EM: 279,0, 281,0 ($M+H^+$).

5 Intermediario A-12

1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-pirrolidín-2-ona

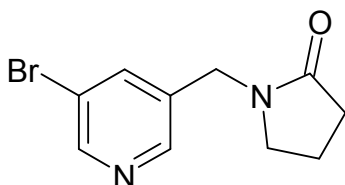


[A] 3-Bromo-5-clorometil-piridina



- 10 A una solución de (5-bromopiridín-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmoles) en DCM (15 ml) enfriada a 0°C se añadió cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre hielo/agua (20 ml), se basificó con NaOH conc. (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se secaron sobre Na₂SO₄, se
- 15 filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 40% de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (3,08 g, 93%) en forma de un sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 ($M+H^+$).

[B] 1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-pirrolidín-2-ona



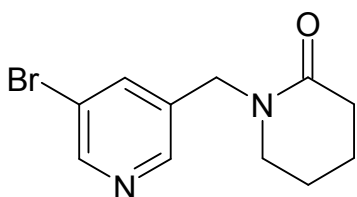
20

A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,044 g, 1,09 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió pirrolidín-2-ona (0,081 g, 0,945 mmoles) y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,15 g, 0,727 mmoles) y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se refrescó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,217 g, 87 %) en forma de un sólido blanco. EM: 251,1, 257,1 (M+H⁺).

10 **Intermediario A-13**

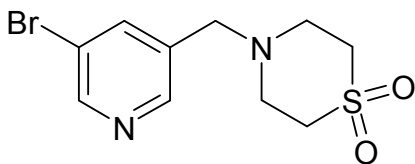
1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-piperidín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 [B], se hizo reaccionar piperidín-2-ona con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM: 269,2, 271,2 (M+H⁺).

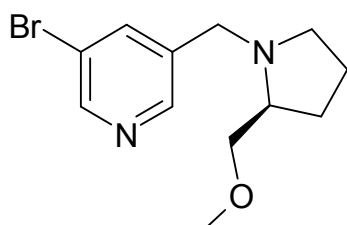
Intermediario A-14

1,1-Dióxido de 4-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-tiomorfolina

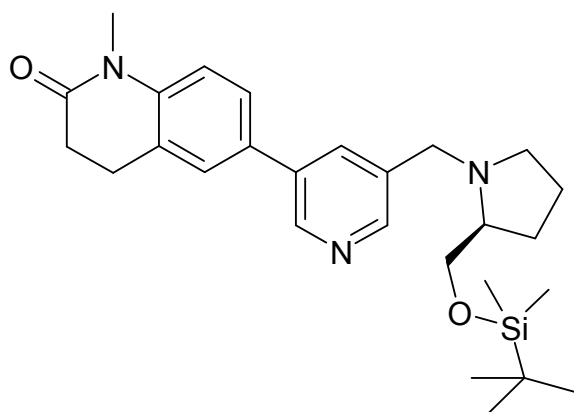


20

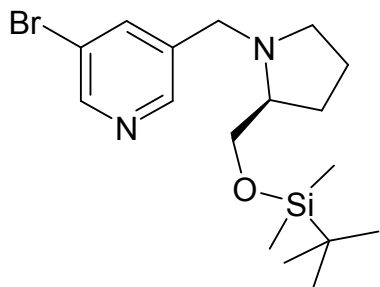
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 [B], se hizo reaccionar 1,1-dióxido de tiomorfolina con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM: 304,9, 307,0 (M+H⁺).

Intermediario A-15**3-Bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridina**

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 **[B]**, se hizo reaccionar (S)-2-(metoximetil)pirrolidina con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM: 285,0, 286,9 (M+H⁺).

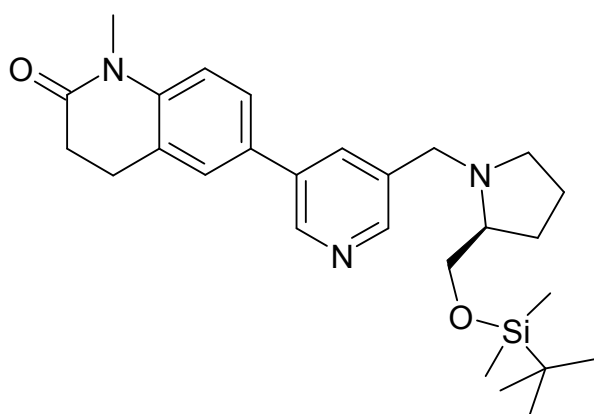
10 **Intermediario A-16****6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

[A] 3-Bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridina



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 **[B]**, se hizo reaccionar (S)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina (intermediario A-3 [A]) con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:385,2, 387,2 (M+H⁺).

[B] 6-{5-[(S)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

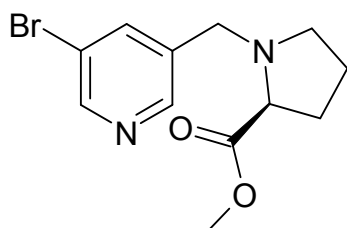


10 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C], se unió 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) a 3-bromo-5-[(S)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido ceroso blanquecino. EM:352,3 (M+H⁺).

15

Intermediario A-17

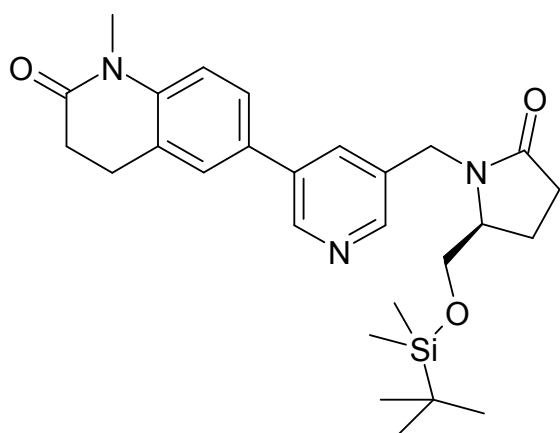
Metil-éster de ácido (S)-1-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-pirrolidín-2-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 [B], se hizo reaccionar metil-éster de ácido (S)-pirrolidín-2-carboxílico con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el
5 compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM:299,2, 301,1 (M+H⁺).

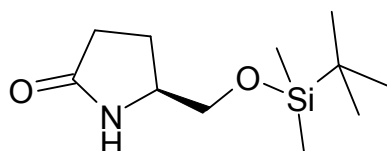
Intermediario A-18

6-{5-[(S)-2-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



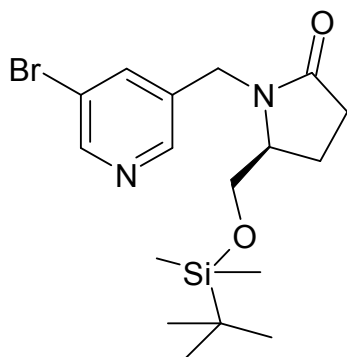
10

[A] (S)-5-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-2-ona



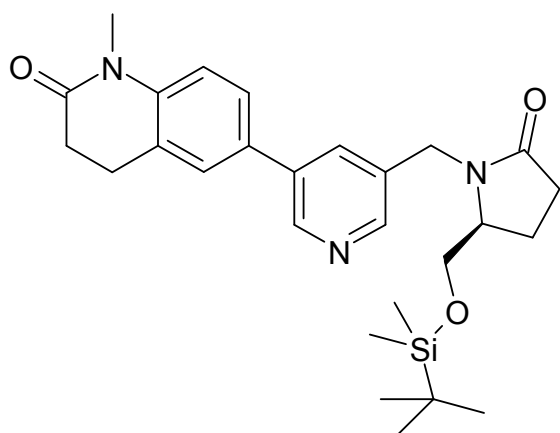
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [A], se hizo reaccionar (S)-5-hidroximetil-pirrolidín-2-ona con TBDMS-Cl en presencia
15 de TEA, proporcionando el compuesto del título en forma de líquido incoloro. EM:230,3 (M+H⁺).

[B] (S)-1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-5-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 **[B]**, se hizo reaccionar (S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-2-ona con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 **[A]**) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM:399,2, 401,2 (M+H⁺).

[C] 6-{5-[(S)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

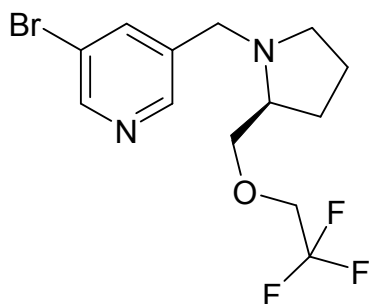


10 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 **[C]**, se unió 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) a (S)-1-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-5-(terc-butil-dimetil-silanoximetil)-pirrolidín-2-ona, proporcionando el compuesto del título en forma de espuma marrón. EM:480,3 (M+H⁺).

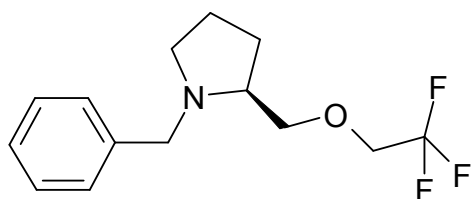
15

Intermediario A-19

3-Bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridina

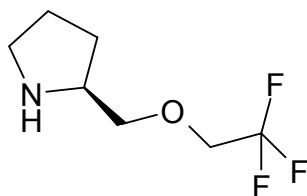


[A] (S)-1-Bencil-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidina



A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,314 g, 7,84 mmoles) en THF (20 ml) se añadió (S)-(1-bencil-pirrolidín-2-il)-metanol (1,0 g, 5,23 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió 2,2,2-trifluoroetil-metanosulfonato (1,4 g, 7,84 mmoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se refrescó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5 % de MeOH(NH₄OH al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,706 g, 37%) en forma de líquido amarillo pálido. EM:274,3 (M+H⁺).

[B] (S)-2-(2,2,2-Trifluoro-etoximetil)-pirrolidina

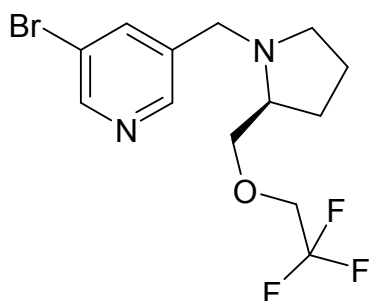


A una solución de (S)-1-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidina (0,5 g, 1,83 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadió base de Hunig (1,18 g, 9,15 mmoles). El matraz se purgó tres veces con Ar y se añadió Pd al 10%/C (0,487 g, 0,457 mmoles) a la mezcla. Se purgó el matraz tres veces con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un filtro de

Celite, se lavó con MeOH (20 ml) y la solución resultante se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,250 g, 75%) en forma de semisólido incoloro. EM:184,1 ($M+H^+$).

[C] 3-Bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridina

5

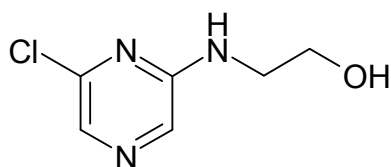


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 **[B]**, se hizo reaccionar (S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidina con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:353,1, 355,1 ($M+H^+$).

10

Intermediario A-20

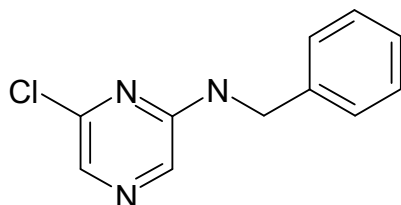
2-(6-Cloro-pirazín-2-ilamino)-etanol



En un tubo sellado, se mezclaron 2,6-dicloropirazina (1 g, 6,71 mmoles) con 2-aminoetanol (0,492 g, 8,05 mmoles), base de Hunig (1,13 g, 8,73 mmoles) en BuOH (7 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se dividió entre NaHCO₃ (20 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,583 g, 50%) en forma de espuma amarillo pálido. EM:174,1 ($M+H^+$).

20

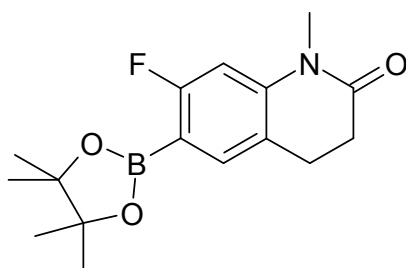
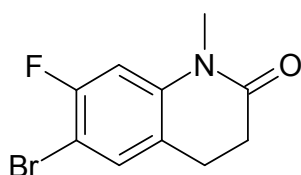
Intermediario A-21

Bencil-(6-cloro-pirazín-2-il)-amina

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-20, se hizo reaccionar bencilamina con 2,6-dicloropirazina en presencia de base de Hünig, proporcionando el compuesto del título en forma de espuma amarillo pálido. EM:220,1 ($M+H^+$).

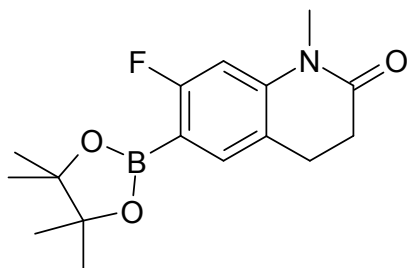
Intermediario A-22

7-Fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

**[A] 6-Bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-1 [A], se hizo reaccionar 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona con yoduro de metilo en presencia de terc-butóxido potásico, proporcionando el compuesto del título en forma de espuma blanca. EM:258,0, 259,9 ($M+H^+$).

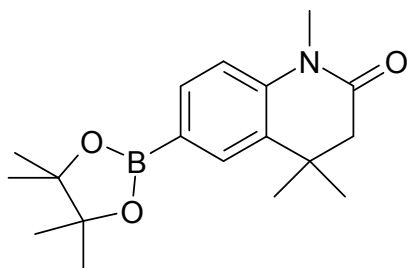
[B] 7-Fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-1 [B], se hizo reaccionar 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato potásico y PdCl₂ (DPPF)-CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:306,1 (M+H⁺).

Intermediario A-23

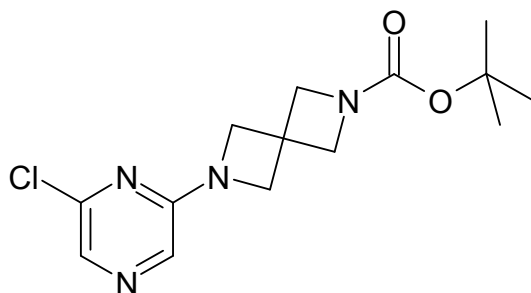
1,4,4-Trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-1 [B], se hizo reaccionar 6-bromo-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato potásico y PdCl₂ (DPPF)-CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:316,1 (M+H⁺).

Intermediario A-24

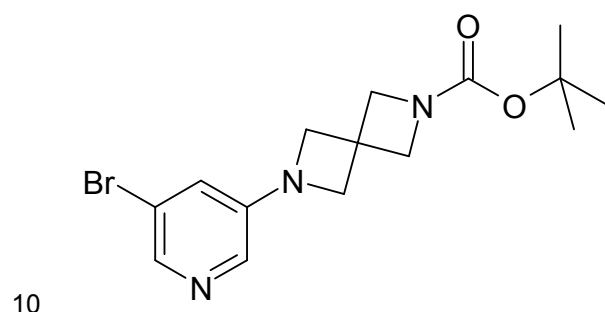
Terc-butil éster de ácido 6-(6-cloro-pirazín-2-il)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-20, se hizo reaccionar *tert*-butil éster de ácido 2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico con 2,6-dicloropirazina en presencia de base de Hunig, proporcionando el compuesto
5 del título en forma de sólido blanco.

Intermediario A-25

Terc-butil éster de ácido 6-(5-bromo-piridin-3-il)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico



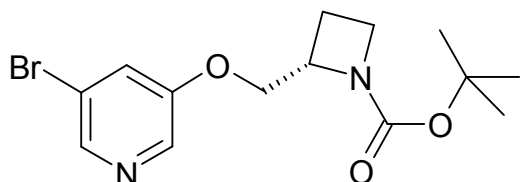
10

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [B], se hizo reaccionar *tert*-butil éster de ácido diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico con 3,5-dibromopiridina en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido sódico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco.

15

Intermediario A-26

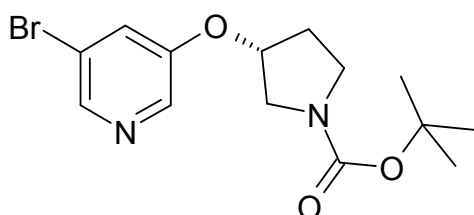
Terc-butil éster de ácido (S)-2-(5-bromo-piridín-3-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con terc-butil éster de ácido (S)-2-hidroximetilazetidín-1-carboxílico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:343,1 y 345,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-27

Terc-butil éster de ácido (R)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico



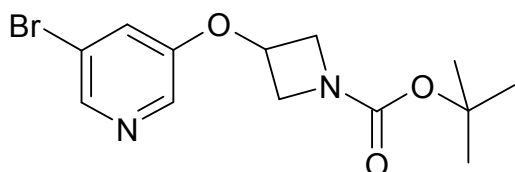
10

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con terc-butil éster de ácido (S)-3-hidroxipirrolidín-1-carboxílico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:343,1 y 345,1 ($M+H^+$).

15

Intermediario A-28

Terc-butil éster de ácido 3-(5-bromopiridín-3-iloxi)-azetidín-1-carboxílico



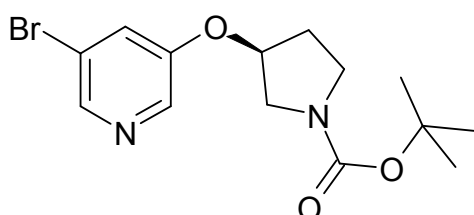
A una solución de 5-bromopiridín-3-ol (0,285 g, 1,64 mmoles) en DMF (2,5 ml) se

20

añadió K_2CO_3 (0,453 g, 3,28 mmoles), seguido de terc-butil éster de ácido 3-bromo-azetidín-1-carboxílico (0,425 g, 1,8 mmoles) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y la capa acuosa se
 5 extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 50% de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,539 g, 100%) en forma de un sólido cristalino incoloro. EM:329,1 ($M+H^+$).

10 **Intermediario A-29**

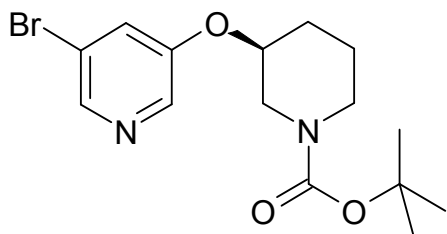
Terc-butil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con terc-butil éster de ácido (R)-3-hidroxi-
 15 pirrolidín-1-carboxílico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trietilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM:343,1 y 345,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-30

20 ***Terc-butil éster de ácido (S)-3-(5-bromopiridín-3-iloxi)-piperidín-1-carboxílico***

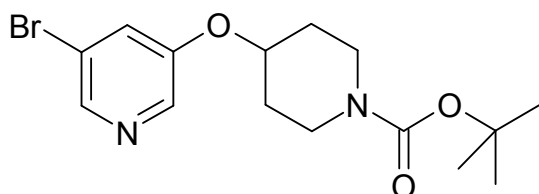


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con terc-butil éster de ácido (R)-3-hidroxi-

piperidín-1-carboxílico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM:357,1 y 359,1 ($M+H^+$).

5 **Intermediario A-31**

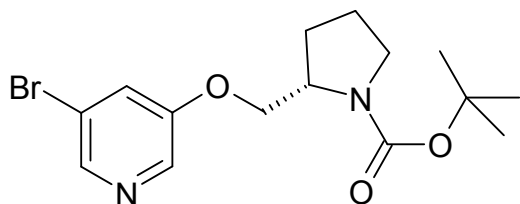
Terc-butil éster de ácido 4-(5-bromopiridín-3-iloxi)-piperidín-1-carboxílico



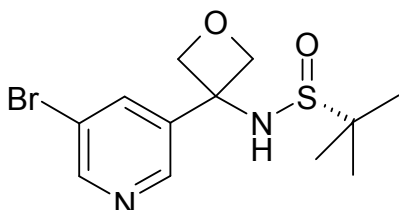
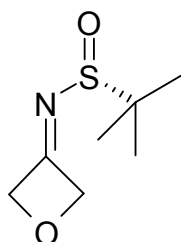
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con *terc-butil éster de ácido 4-hidroxi-piperidín-1-carboxílico* en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:357,0 y 359,0 ($M+H^+$).

Intermediario A-32

Terc-butil éster de ácido (S)-2-((5-bromopiridín-3-iloxi)metil)pirrolidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con *terc-butil éster de ácido (S)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico* en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM:357,0 y 359,0 ($M+H^+$).

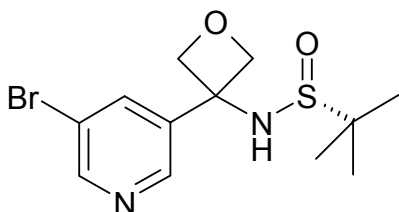
Intermediario A-33**(R)-N-(3-(5-Bromopiridín-3-il)oxetán-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida****[A](R)-2-Metil-N-(oxetán-3-ilideno)-propano-2-sulfinamida**

5

A una solución de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,02 g, 7,53 mmoles) en THF (20 ml) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,854 g, 7,05 mmoles), seguido de oxetán-3-ona (0,493 g, 6,84 mmoles) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió

10 lentamente una solución saturada de solución hipersalina (20 ml) bajo agitación. Tras 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 40 % de EtOAc-heptano, proporcionando el

15 compuesto del título (0,242 g, 20%) en forma de aceite amarillo pálido. EM:176,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] (R)-N-(3-(5-Bromopiridín-3-il)oxetán-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

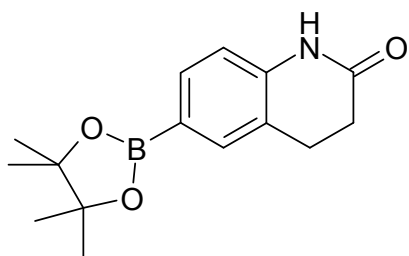
A una solución de 3-bromo-5-yodopiridina (0,14 g, 0,493 mmoles) en THF (2 ml) enfriada a -78°C se añadió nBuLi (462 μl , 0,74 mmoles) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, y después se

20

añadió gota a gota (R)-2-metil-N-(oxetán-3-ilideno)-propano-2-sulfinamida (0,1 g, 0,567 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se dejó que se calentase hasta la RT. La mezcla se refrescó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se-
 5 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,096 g, 58 %) en forma de aceite amarillo pálido. EM:333,0 y 335,1 (M+H⁺).

10 **Intermediario A-34**

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona



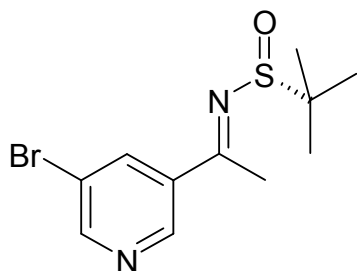
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación de los intermediarios A-1 [B],

15 se hizo reaccionar 6-bromo-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato potásico y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:274,4 (M+H⁺).

20 **Intermediario A-35**

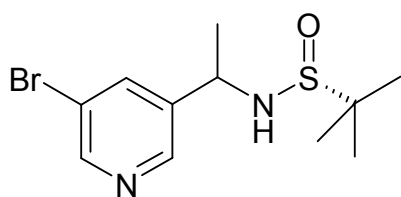
[(S y R)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

[A] (R, E)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etilidén)-2-metilpropano-2-sulfinamida

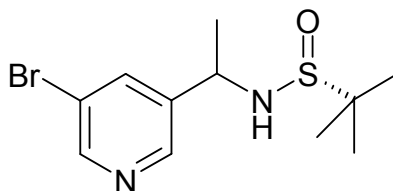


A una solución de 1-(5-bromopiridín-3-il)etanona (1,01 g, 5,04 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,555 g, 4,58 mmoles), seguido de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,23 g, 4,58 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche. Tras el enfriamiento, se eliminó el solvente bajo vacío y se introdujo el residuo en EtOAc (80 ml). Esta solución se agitó vigorosamente mientras se añadía lentamente una solución hipersalina saturada (20 ml). Tras 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 50 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,964 g, 69%) en forma de aceite amarillo. EM: 303,1 y 305,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[(S y R)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido [B] (R)-2-metil-propano-2-sulfinico



(S and R)



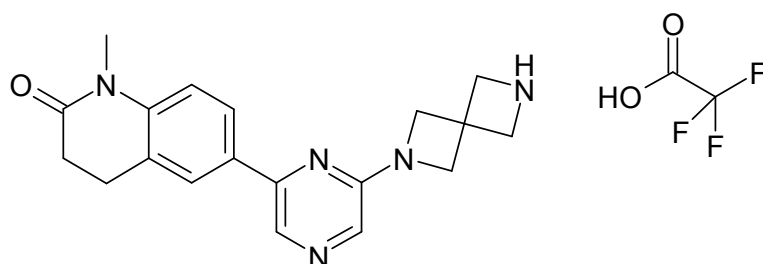
(R and S)

A una solución de (R, E)-N-(1-(5-bromopiridín-3-il)etilidén)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,3 g, 0,989 mmoles) en MeOH (20 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo se añadió NaBH_4 (0,075 g, 1,98 mmoles) en partes y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla se refrescó con solución sat. de cloruro amónico (10 ml), se evaporó el solvente y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad,

proporcionando el compuesto del título (0,293 g, 97%) en forma de sólido incoloro como una mezcla 2:1 de ambos diastereoisómeros. EM:305,0 y 307,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-36

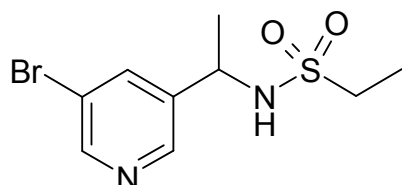
- 5 **2,2,2-Trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)pirazín-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolín-2(1*H*)-ona**



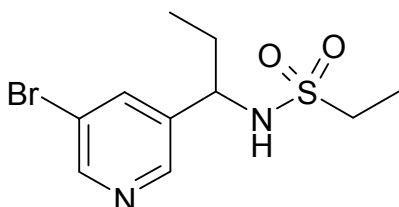
- A una solución de terc-butil éster de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-il)-pirazín-2-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico (Ejemplo 28, 0,231 g, 0,53 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,605 g, 5,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó varias veces con tolueno y después se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de 20% a 98% de MeOH-H₂O (TEA al 0,05%), proporcionando el compuesto del título (0,203 g, 99%) en forma de sólido amarillo (sal TFA). EM:336,3 ($M+H^+$).

Intermediario A-37

(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida



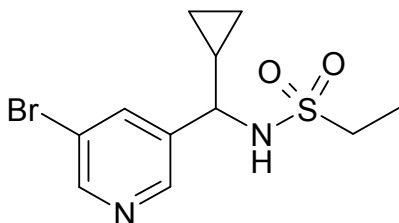
- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-11, se hizo reaccionar 1-(5-bromo-piridín-3-il)-etanona con etanosulfonamida en presencia de tetra-isopropóxido de titanio y después NaBH₄, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM:293,1 y 295,3 ($M+H^+$).

Intermediario A-38**(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)propil)etanosulfonamida**

- 5 Se cargó un matraz con 5-bromonicotinaldehído (0,5 g, 2,69 mmoles), etanosulfonamida (0,367 g, 3,36 mmoles) y tolueno (25 ml), y después se añadió gota a gota tetra-isopropóxido de titanio (1,53 g, 5,38 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a -40°C. Se añadió gota a gota una solución 3 M
- 10 de bromuro de etilmagnesio (2,24 ml, 6,72 mmoles) a dicha temperatura y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta -20°C y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (15 ml), la suspensión resultante se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó
- 15 mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 56%) en forma de aceite amarillo pálido. EM: 307,1 y n° 308,9.

Intermediario A-39

- 20 **(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida**

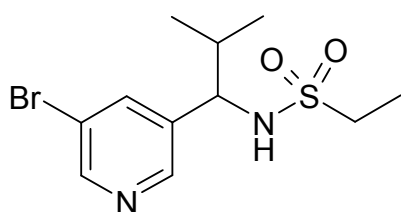


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-38, se hizo reaccionar 5-bromonicotinaldehído con etanosulfonamida en presencia de

tetra-isopropóxido de titanio y después bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:319,0 y 320,9 ($M+H^+$).

5 **Intermediario A-40**

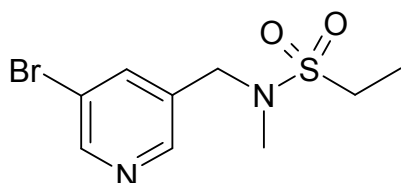
(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)-2-metilpropil)etanosulfonamida



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-38, se hizo reaccionar 5-bromonicotinaldehído con etanosulfonamida en presencia de tetra-isopropóxido de titanio y después cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite rojo. EM:321,0 y 323,0 ($M+H^+$).

Intermediario A-41

15 **N-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-N-metiletanosulfonamida**

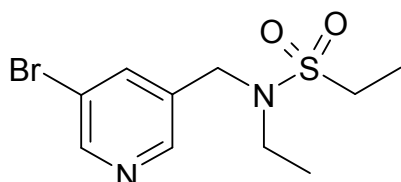


A una solución de (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11, 0,21 g, 0,752 mmoles) en DMF (6 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,039 g, 0,98 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió MeI (0,136 g, 0,96 mmoles) y la reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos adicionales, antes de refrescarse con amonio aq. (2 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con solución hipersalina y después se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el

compuesto del título (0,209 g, 85%) en forma de aceite amarillo que se utilizó sin purificación posterior. EM: 293,1 y 295,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-42

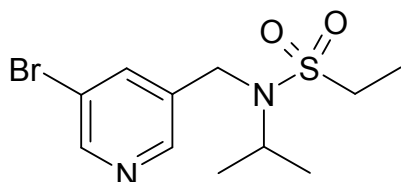
5 *N*-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-*N*-etiletanosulfonamida



A una solución de (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11, 0,051 g, 0,182 mmoles) en DMF (3 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,011 g, 0,274 mmoles) y la
 10 mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió yodoetano (0,045 g, 0,292 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas antes de refrescarse con agua (5 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,051 g, 82%) en forma de aceite
 15 naranja que se utilizó sin purificación posterior. EM: 307,1 y 309,2 ($M+H^+$).

Intermediario A-43

***N*-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-*N*-isopropiloetanosulfonamida**

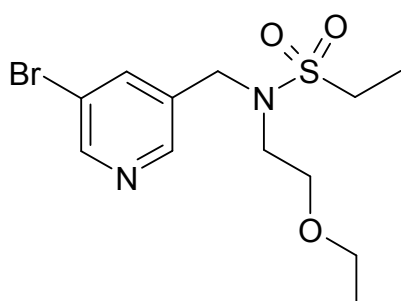


20 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-42, se hizo reaccionar (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11) con 2-yodopropano en presencia de NaH (al 60% en aceite mineral), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco tras la

purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX.EM:323,1 (M+H⁺).

Intermediario A-44

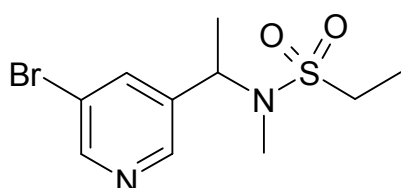
5 ***N-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-N-2-etoxi-etiletanosulfonamida***



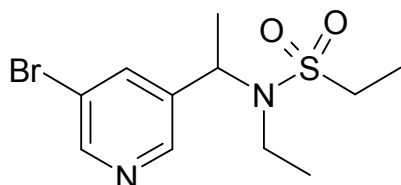
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-42, se hizo reaccionar (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11) con éter 2-bromoetil-etílico en presencia de NaH (al 60% en
10 aceite mineral), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo tras la purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX.EM:351,0 y 353,1 (M+H⁺).

Intermediario A-45

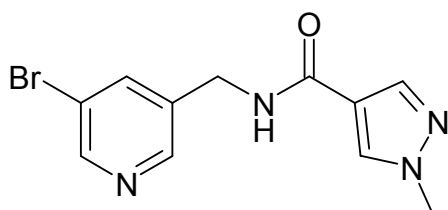
15 ***(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)-N-metiletanosulfonamida***



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-41, se hizo reaccionar N-(1-(5-bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida (intermediario A-37) con MeI en presencia de NaH (al 60% en aceite mineral), proporcionando el
20 compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.EM:307,1 y 309,2 (M+H⁺).

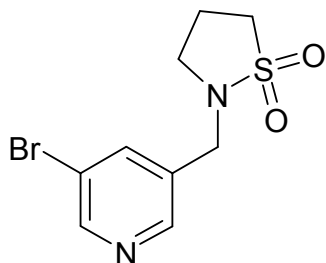
Intermediario A-46**(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)-N-etiletanosulfonamida**

5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-42, se hizo reaccionar N-(1-(5-bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida (intermediario A-37) con yodoetano en presencia de NaH (al 60% en aceite mineral), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM: 321,0 y 323,1 ($M+H^+$).

Intermediario A-4710 **(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, la combinación de (5-bromopiridín-3-il)metanamina con 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico proporcionó el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM: 297,1 y 295,0
15 ($M+H^+$).

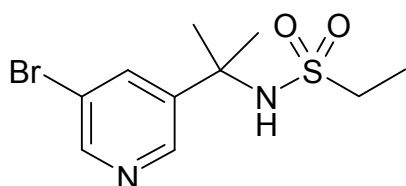
Intermediario A-48**1,1-Dióxido de 2-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-isotiazolidina**



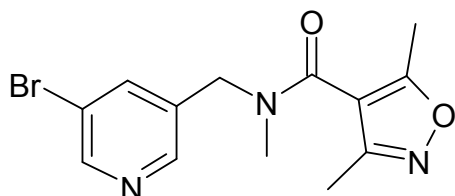
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 **[B]**, se hizo reaccionar 1,1-dióxido de isotiazolidina con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 **[A]**) en presencia de NaH, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM:292,8 y 290,9 (M+H⁺).

Intermediario A-49

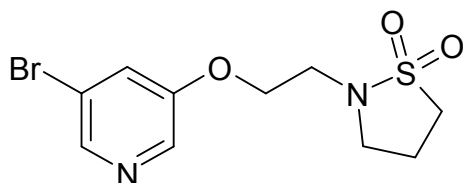
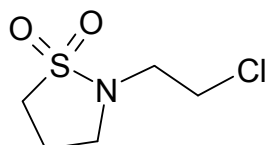
***N*-(2-(5-Bromopiridín-3-il)propán-2-il)etanosulfonamida**



- 10 Se cargó un matraz con 1-(5-bromopiridín-3-il)etanona (0,5 g, 2,5 mmoles), etanosulfonamida (0,341 g, 3,12 mmoles) y tolueno (25 ml), y después se añadió gota a gota tetra-isopropóxido de titanio (1,42 g, 5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche y después se concentró al vacío, proporcionando el intermediario imina (0,73 g) en forma de aceite marrón pálido. Una parte de dicho
- 15 intermediario imina (0,4 g) se disolvió en THF (10 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter (1,14 ml, 3,43 mmoles) a dicha temperatura y la mezcla resultante se agitó a -70°C durante 3 horas. A continuación, se dejó que se calentase a 0°C antes de refrescar con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se
- 20 extrajo con DCM (2x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,1 g, 17%) en forma de aceite amarillo que se utilizó sin purificación posterior. EM:307,1 y 309,1 (M+H⁺).

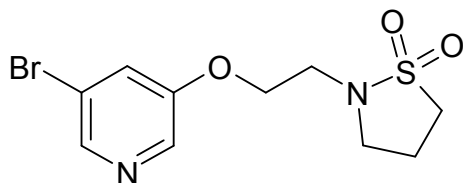
Intermediario A-50***N-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-N-3,5-trimetiliisoxazol-4-carboxamida***

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-41, se hizo reaccionar (5-bromopiridín-3-ilmetil)-metilamida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (preparado tal como se ha descrito para la preparación del intermediario A-47) con MeI en presencia de NaH (al 60% en aceite mineral), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:326,3 y 324,2 (M+H⁺).

10 **Intermediario A-51****3-Bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridina****[A]2-(2-Cloro-etil)-isotiazolidín-1,1-dióxido**

- 15 A una solución de 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-2-il)-etanol (0,14 g, 0,847 mmoles) en DCM (4 ml) se añadió SOCl₂ (0,151 g, 1,27 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se
- 20 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,046 g, 30%) en forma de aceite naranja que se utilizó sin purificación posterior. EM:184,1 (M+H⁺).

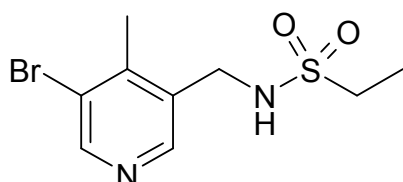
[B]3-Bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridina



A una solución de 2-(2-cloro-etil)-isotiazolidín-1,1-dióxido (0,046 g, 0,253 mmoles) y 5-bromopiridín-3-ol (0,04 g, 0,230 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió K₂CO₃ (0,064 g, 0,46 mmoles), seguido de KI (0,008 g, 0,046 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,015 g, 20 %) en forma de aceite amarillo que se utilizó sin purificación posterior. EM: 321,3 y 323,2 (M+H⁺).

Intermediario A-52

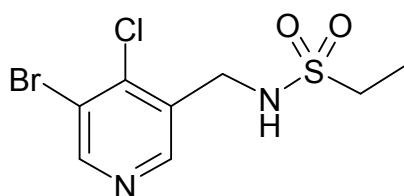
15 **N-((5-Bromopiridín-4-metilpiridín-3-il)metil)etanosulfonamida**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-11, en primer lugar se hizo reaccionar 5-bromo-4-metil-piridín-3-carbaldehído con etanosulfonamida, seguido de la reducción de la imina formada de esta manera con NaBH₄ en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM: 293,1 y 295,3 (M+H⁺).

Intermediario A-53

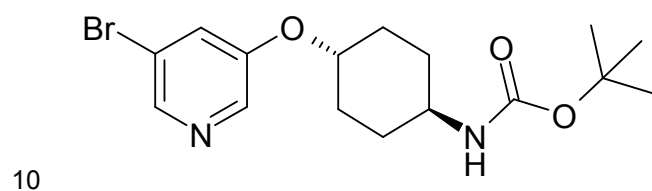
N-((5-Bromo-4-cloropiridín-3-il)metil)etanosulfonamida



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-11, en primer lugar se hizo reaccionar 5-bromo-4-cloro-piridín-3-carbaldehído con etanosulfonamida, seguido de la reducción de la imina formada de esta manera con NaBH₄ en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido naranja pálido. EM: 313,2 y 315,1 (M+H⁺).

Intermediario A-54

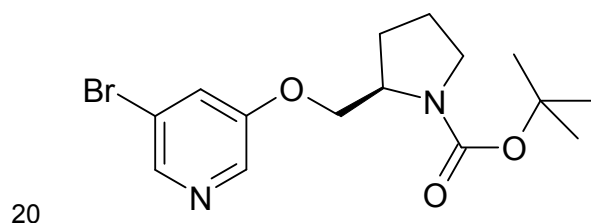
terc-butil (trans)-4-(5-bromopiridín-3-iloxi)ciclohexilcarbamato



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con *terc*-butil éster de ácido (cis)-(4-hidroxiciclohexil)-carbámico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM: 371,3 y 373,3 (M+H⁺).

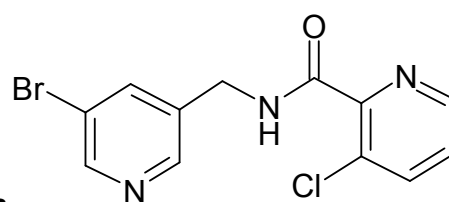
Intermediario A-55

Terc-butil éster de ácido (R)-2-((5-bromopiridín-3-iloxi)metil)pirrolidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridín-3-ol con terc-butil éster de ácido (R)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico en presencia de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite
 5 naranja.EM:357,3 y 359,3 ($M+H^+$).

Intermediario A-56

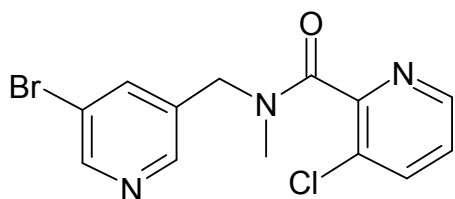


***N*-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-3-cloropicolinamida**

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, la
 10 combinación de (5-bromopiridín-3-il)metanamina con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanquecino.EM:326,2 y 328,2 ($M+H^+$).

Intermediario A-57

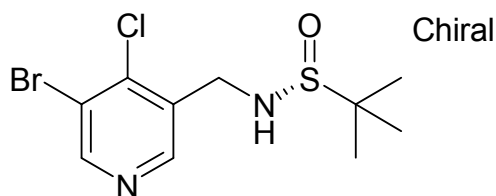
***N*-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-3-cloro-*N*-metilpicolinamida**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-41, se hizo reaccionar *N*-((5-bromopiridín-3-il)metil)-3-cloropicolinamida (intermediario A-56) con MeI en presencia de NaH (al 60% en aceite mineral), proporcionando el
 20 compuesto del título en forma de aceite marrón oscuro.EM:340,2 y 342,2 ($M+H^+$).

Intermediario A-58

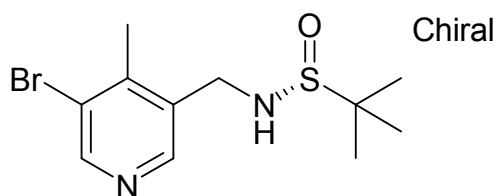
***(R)*-*N*-((5-Bromo-4-cloropiridín-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**



La 1-(5-bromo-4-cloro-piridín-3-il)-met-(E)-ilidenamida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-cloro-piridín-3-carbaldehído análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [A], se redujo con NaBH₄ en MeOH análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [B], proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:325,2 (M+H⁺).

Intermediario A-59

10 **(5-Bromo-4-metil-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico**

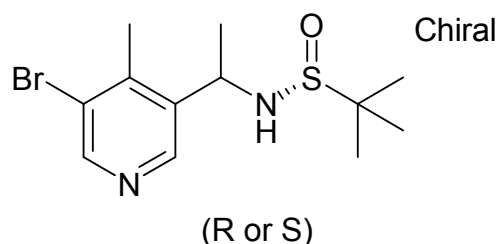


La 1-(5-bromo-4-metil-piridín-3-il)-met-(E)-ilidenamida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-metil-piridín-3-carbaldehído análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [A], se redujo con NaBH₄ en MeOH análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [B], proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:305,3 y 307,4 (M+H⁺).

20

Intermediario A-60

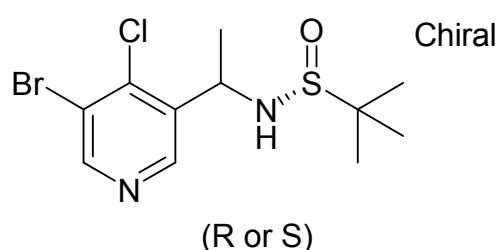
[(R o S)-1-(5-Bromo-4-metil-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



La 1-(5-bromo-4-metil-piridín-3-il)-met-(E)-ilidenamida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-metil-piridín-3-carbaldehído análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [A], se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-49 a partir del intermediario imina correspondiente, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:319,2 y 321,3 ($M+H^+$).

10 **Intermediario A-61**

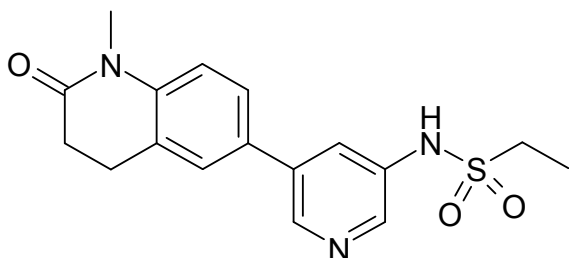
[(R o S)-1-(5-Bromo-4-cloro-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



La 1-(5-bromo-4-cloro-piridín-3-il)-met-(E)-ilidenamida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-cloro-piridín-3-carbaldehído análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-35 [A], se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-49 a partir del intermediario imina correspondiente, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite naranja. EM:341,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 1

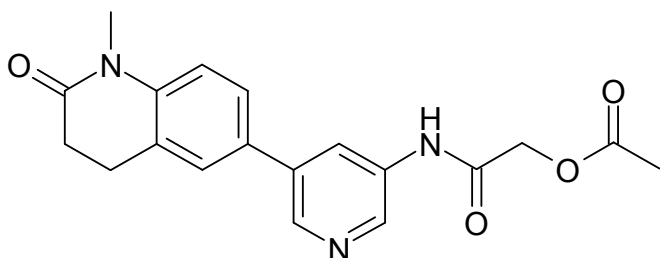
[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-amida de ácido etanosulfónico



A una solución de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona
 5 (intermediario A-2, 0,02 g, 0,079 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió trietilamina
 (0,024 g, 0,237 mmoles) seguido de cloruro de etanosulfonilo (0,01 g, 0,079 mmoles)
 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
 se diluyó con DCM, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM
 (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
 10 se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel
 de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10 % de MeOH-DCM, proporcionando el
 compuesto del título (0,007 g, 23%) en forma de un sólido marrón. EM: 346,0 (M+H⁺).

Ejemplo 2

15 **[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilcarbamoi]l)-metil-
 éster de ácido acético**

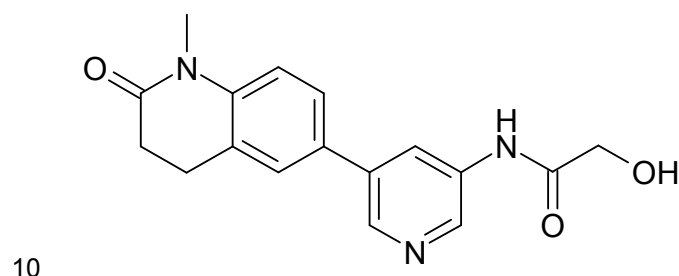


A una solución de hidrocloreuro de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-
 quinolín-2-ona (intermediario A-2, 0,045 g, 0,155 mmoles) en DCM (1,5 ml) se añadió
 20 TEA (0,039 g, 0,388 mmoles) seguido de acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,017 g,
 0,124 mmoles) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en NaHCO₃ (10
 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas

se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5 % de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,025 g, 46%) en forma de un sólido marrón pálido. EM:354,2 (M+H⁺).

Ejemplo 3

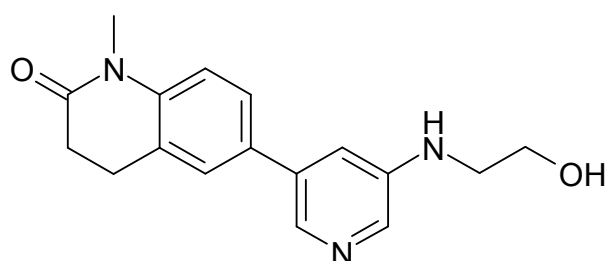
2-Hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-acetamida



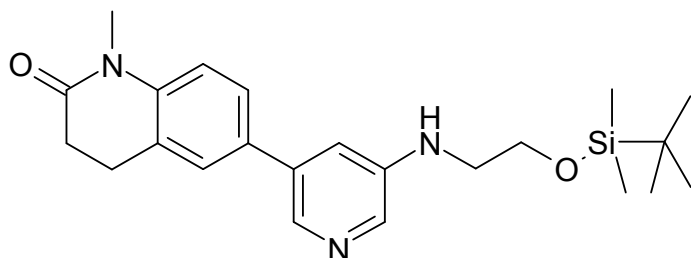
A una solución de [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilcarbamoyl]-metil-éster de ácido acético (Ejemplo 2, 0,025 g, 0,071 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (0,354 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso (5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,02 g, 91%) en forma de sólido marrón pálido. EM:312,1 (M+H⁺).

Ejemplo 4

6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

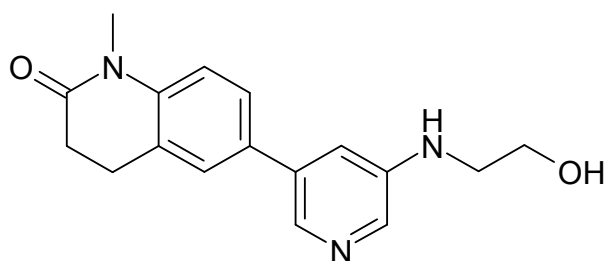


[A] 6-{5-[2-(*Terc-butilo*-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



A una solución de hidrocloreuro de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (intermediario A-2, 0,062 g, 0,214 mmoles) en MeOH (1,5 ml) se
 5 añadió AcOH (0,154 g, 2,57 mmoles) seguido de 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0,039 g, 0,225 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió NaBH₃CN (0,027 g, 0,428 mmoles) en THF (0,6 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la
 10 agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5 % de MeOH-
 15 DCM, proporcionando el compuesto del título (0,06 g, 68%) en forma de un sólido amarillo. EM: 412,3 (M+H⁺).

[B] 6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



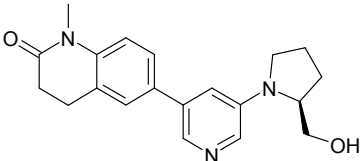
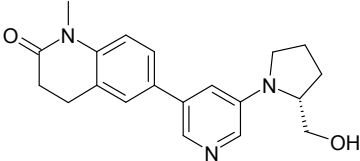
A una solución de 6-{5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (0,06 g, 0,146 mmoles) en MeOH (2,5 ml) se añadió
 20 HCl 4 M en dioxano (0,255 ml, 1,02 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (5 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a

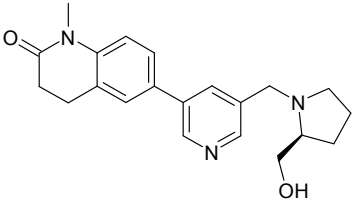
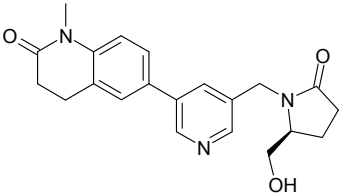
sequedad.El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 2 % de MeOH(NH₄OH al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,01 g, 22%) en forma de sólido blanquecino.EM:298,3 (M+H⁺).

5

Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 1, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 4 [B] utilizando materias primas apropiadas.

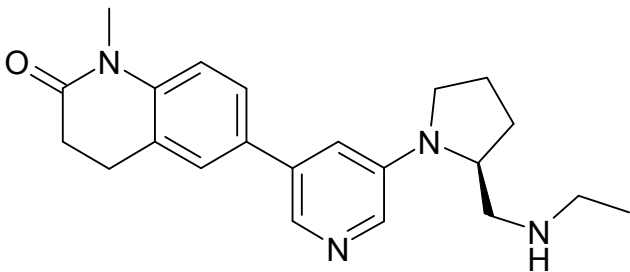
Tabla 1

Ej.	Nombre y estructura	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
5	6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>terc-butilo</i>-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-3)	Sólido amarillo pálido	338,2
6	6-[5-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	6-{5-[(R)-2-(<i>terc-butil</i>-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-4)	Sólido amarillo pálido	338,2

Ej.	Nombre y estructura	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
7	6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>terc-butil</i>-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidín-1-il]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-16)	Sólido ceroso blanquecino	352,3
8	6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>terc-butil</i>-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-18)	Espuma blanca	366,2

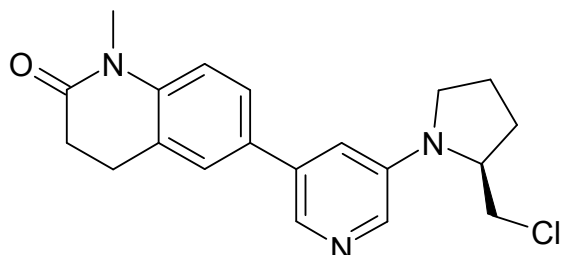
Ejemplo 9

6-[5-((S)-2-Etilaminometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



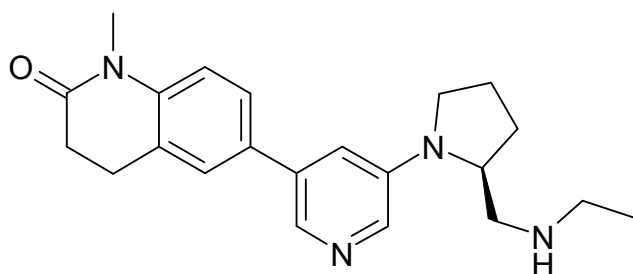
5

[A] 6-[5-((S)-2-Clorometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-5 [B], se hizo reaccionar 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 5) con cloruro de tionilo, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite naranja. EM:356,1 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-((S)-2-Etilaminometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

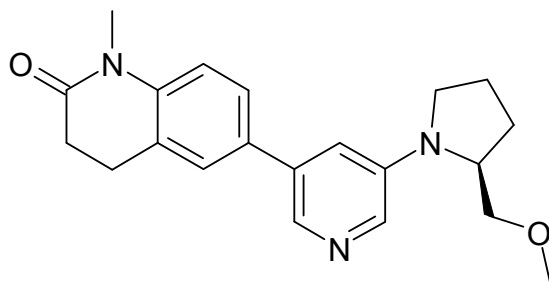


En un tubo sellado, se mezcló una solución de 6-[5-((S)-2-clorometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,066 g, 0,185 mmoles) en CH_3CN (2,5 ml) con K_2CO_3 (0,064 g, 0,464 mmoles), TEA (0,188 g, 1,85 mmoles), yoduro sódico (0,028 g, 0,185 mmoles) e hidrocloreuro de etanamina (0,151 g, 1,85 mmoles). La mezcla de reacción seguidamente se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en $NaHCO_3$ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 15% de $MeOH(NH_4OH$ al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,02 g, 30%) en forma de goma naranja. EM:365,2 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 10

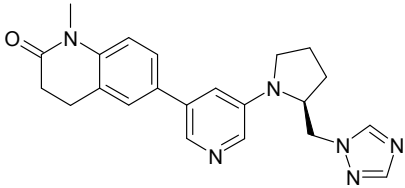
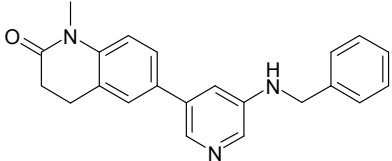
6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

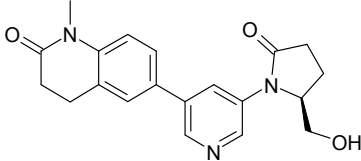
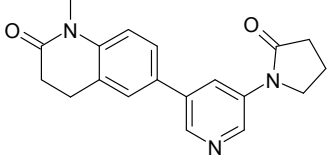


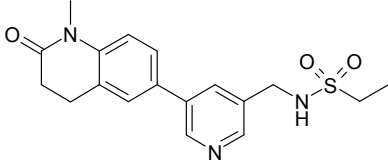
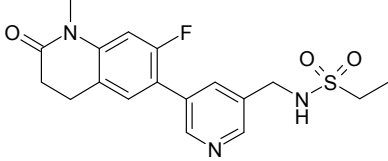
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C], se unió 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) a 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-il)-piridina (intermediario A-6), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM:352,3 (M+H⁺).

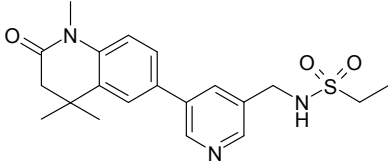
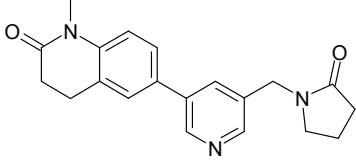
Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 2, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C] utilizando materias primas apropiadas.

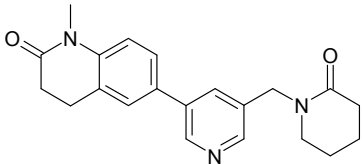
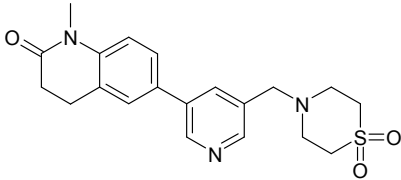
Tabla 2

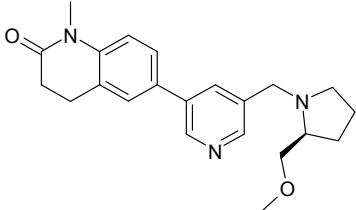
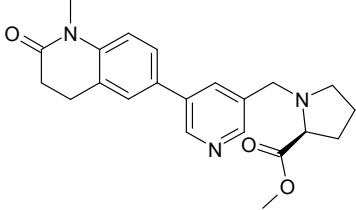
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
11	1-Metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	3-Bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il)-piridina (intermediario A-5) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Espuma marrón pálido	389,1
12	6-(5-Bencilamino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Bencil-(5-bromo-piridín-3-il)-amina(intermediario A-8) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido blanco	344,1

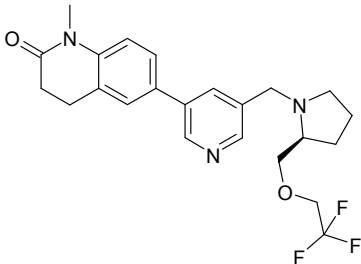
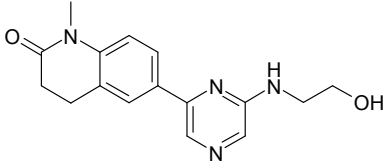
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
13	6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	(S)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidín-2-ona(intermediario A-9) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Espuma blanca-amarilla	352,3
14	1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	1-(5-Bromo-piridín-3-il)-pirrolidín-2-ona(intermediario A-10) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido blanco	322,1

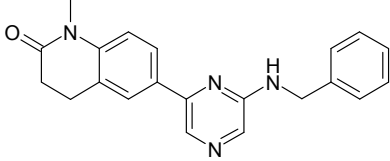
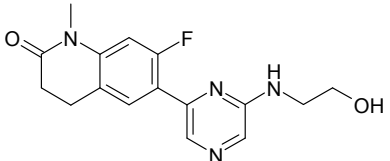
Ej.	Nombre	Materias primas	□□□□cto	MS (M+H ⁺)
15	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Espuma blanca	360,1
16	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11) y7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-22)	Sólido blanco	378,2

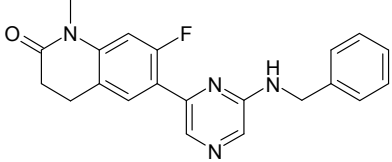
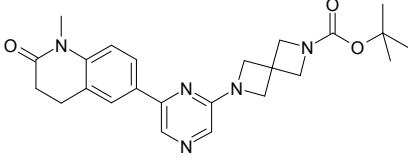
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
17	[5-(1,4,4-Trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amidade ácido etanosulfónico (intermediario A-11) y 1,4,4-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-23)	Sólido blanquecino	388,1
18	1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-pirrolidín-2-ona (intermediario A-12) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Espuma marrón	336,4

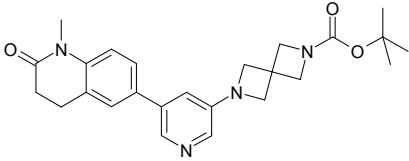
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
19	1-Metil-6-[5-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	1-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-piperidín-2-ona (intermediario A-13) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido blanco	350,3
20	6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	1,1-Dióxide de 4-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-tiomorfolina (intermediario A-14) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido blanco	386,2

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
21	6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	3-Bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridina (intermediario A-15) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Aceite incoloro	366,3
22	Metil éster de ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-pirrolidín-2-carboxílico 	Metil éster de ácido (S)-1-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-pirrolidín-2-carboxílico (intermediario A-17) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Aceite marrón	380,3

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
23	1-Metil-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	3-Bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridina (intermediario A-19) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido ceroso incoloro	434,4
24	6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	2-(6-Cloro-pirazín-2-ilamino)-etanol (intermediario A-20) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido marrón pálido	299,2

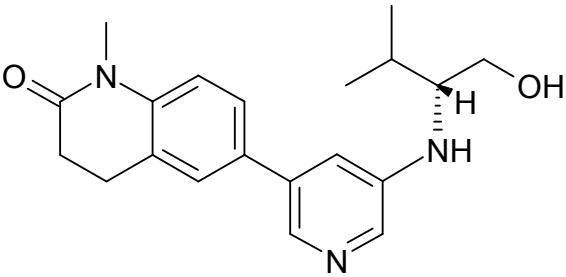
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
25	6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Bencil-(6-cloro-pirazín-2-il)-amina (intermediario A-21) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido amarillo pálido	345,1
26	7-Fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	2-(6-Cloro-pirazín-2-ilamino)-etanol (intermediario A-20) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-22)	Sólido blanco	317,1

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
27	6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	Bencil-(6-chloro-pirazín-2-il)-amina (intermediario A-21) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-22)	Sólido amarillo	362,9
28	Terc-butil éster de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-pirazín-2-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	Terc-butil éster de ácido 6-(6-cloro-pirazín-2-il)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico(intermediario 24) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido blanquecino	436,1

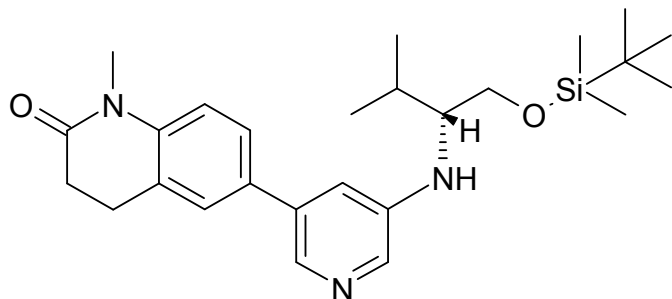
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
29	<i>Terc-butil</i> éster de ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	<i>Terc-butil</i> éster de ácido 6-(5-bromo-piridín-3-il)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermediario 25)y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido ceroso marrón	435,3

Ejemplo 30

6-[5-((*R*)-1-Hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona

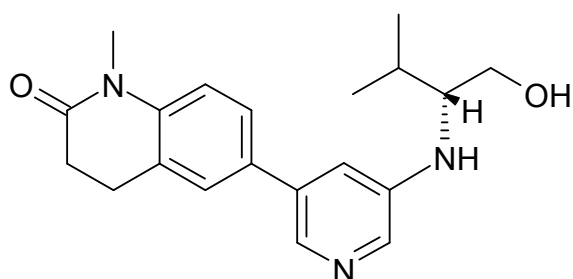


[A] 6-{5-[(*R*)-1-(*terc-butil*-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propiloamino]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



Análogamente a los procedimientos descritos para la preparación del intermediario A-3 [B]:i) se hizo reaccionar (R)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamina con 3,5-dibromopiridina, proporcionando (5-bromo-piridín-3-il)-[(R)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propil]-amina; ii) la condensación posterior con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido.EM:454,3 (M+H⁺).

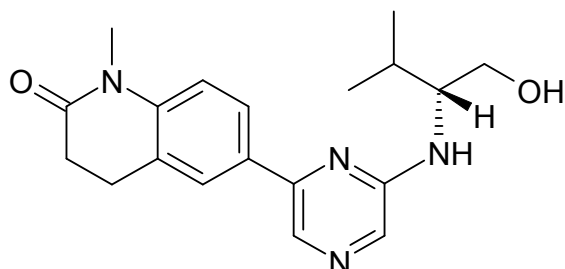
[B] 6-[5-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió 6-{5-[(R)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamino]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (60 mg, 132 μ moles) en THF (1,5 ml), proporcionando una solución amarillo pálido y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TBAF, sol. 1 M en THF (132 μ l, 132 μ moles).La solución se agitó a 0°C durante 1,5 horas y se dividió en una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y AcOEt (3x).Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad.El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, EtOAc al 100%, seguido de MeOH al 1% en EtOAc), proporcionando el compuesto del título (22 mg, 49%) en forma espuma amarillo pálido.EM:340,2 (M+H⁺).

Ejemplo 31

6-[6-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

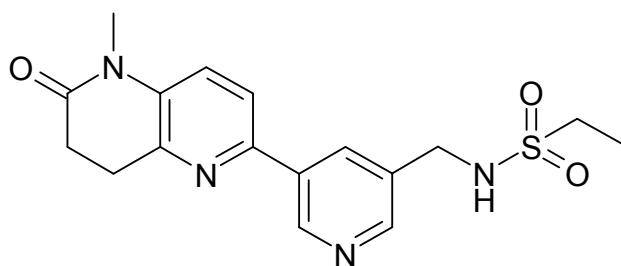


- 5 Análogamente a los procedimientos descritos para la preparación del intermediario A-20 [C]:i) se hizo reaccionar (R)-2-amino-3-metil-bután-1-ol con 2,6-dicloropirazina, proporcionando (R)-2-(6-cloro-pirazín-2-ilamino)-3-metil-bután-1-ol; ii) posterior condensación con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM:341,2 (M+H⁺).

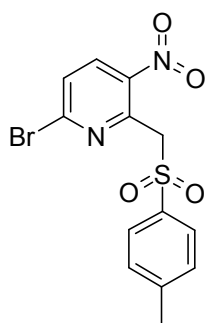
10

Ejemplo 32

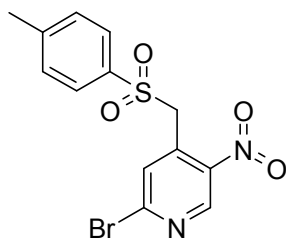
[5-(5-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



- 15 **[A] 6-Bromo-3-nitro-2-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina**

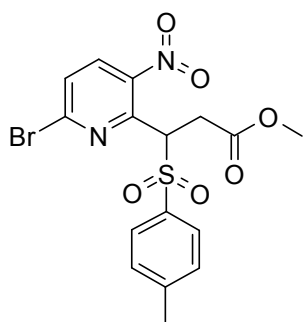


y 2-bromo-5-nitro-4-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina



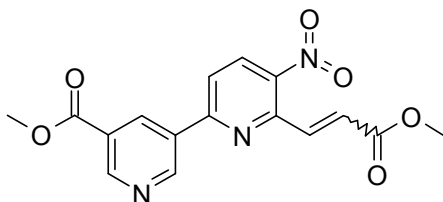
A una solución bajo agitación de 2-bromo-5-nitro-piridina (3,4 g, 25,0 mmoles) y 1-clorometanosulfonil-4-metil-benceno (3,4 g, 25 mmoles) en THF (100 ml) se añadió
 5 solución de t-BuOK (1,0 M en THF, 55 ml) a -78°C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió AcOH (3,0 ml) a la solución anteriormente indicada y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la RT y se agitó durante 20 minutos adicionales. Tras la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío,
 10 proporcionando una suspensión (50 ml), que tras la filtración proporciono 2-bromo-5-nitro-4-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina en forma de sólido blanco pálido (3,25 g, 35%); el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 6-bromo-3-nitro-2-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina en forma de un sólido amarillo pálido (4,2 g, 45%). EM:371,1 y 373,1 (M+H⁺).

15 **[B] Metil-éster de ácido 3-(6-bromo-3-nitropiridín-2-il)-3-(toluén-4-sulfonil)-propiónico**



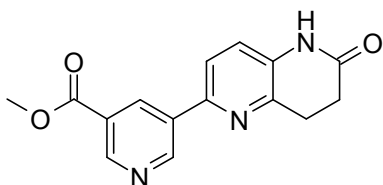
Una mezcla de 6-bromo-3-nitro-2-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina (3,3 g, 9,0 mmoles), metil-éster de ácido bromoacético (2,1 ml, 22,5 mmoles) y K₂CO₃ (8,4 g, 60,8 mmoles) se suspendió en DMF (18,0 ml) y se agitó a 40°C durante 1 hora antes de
 20 verter en agua (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-(6-bromo-3-nitropiridín-2-il)-3-(toluén-4-sulfonil)-propiónico (3,9 g, cuant.) en forma de sólido amarillo pálido. EM:443,1 y 445,1 (M+H⁺).

[C] Metil-éster de ácido 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico



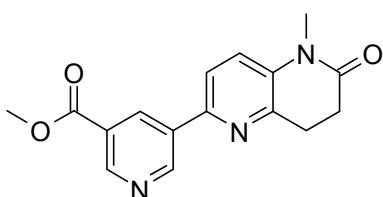
Se disolvieron metil-éster de ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridín-2-il)-3-(toluén-4-sulfonil)-propiónico (1,2 g, 2,7 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (190 mg, 0,27 mmoles),
 5 Na₂CO₃ (572 mg, 5,4 mmoles) y pinacol-éster de ácido 3-(metoxycarbonil)piridín-5-borónico (926 mg, 3,5 mmoles) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 3 horas antes de verter en H₂O (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido
 10 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico (926 mg, cuant.) en forma de sólido amarillo pálido. EM:344,1 (M+H⁺).

[D] Metil-éster de ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico



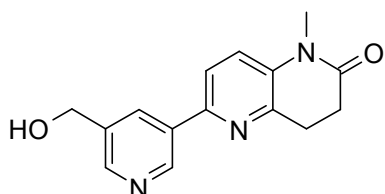
Se suspendieron metil-éster de ácido 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-
 15 5'-carboxílico (926 mg, 2,7 mmoles), Pd al 10%/C (300 mg) y AcOH (1,3 ml) en metanol (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo 50 psi de presión de H₂ durante 13 horas. Tras la filtración, la mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un producto crudo de metil-éster de ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico (500 mg, 65,4%) en forma de sólido amarillo
 20 pálido. EM:284,1 (M+H⁺).

[E] Metil-éster de ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico



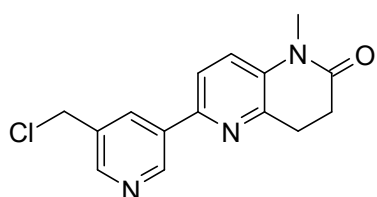
A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico (430 mg, 1,52 mmoles) en THF (15,0 ml) se añadió NaH al 60% (91 mg, 2,28 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 2°C y 5°C durante 0,5 horas antes de añadir CH₃I (0,3 ml, 4,56 mmoles). Tras agitar durante la noche a RT, se vertió en agua (5,0 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico (383,7 mg, 85%) en forma de sólido amarillo pálido. EM:298,1 (M+H⁺).

10 [F] 6-(5-Hidroximetil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona



A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridín-2-il)-nicotínico (270 mg, 0,91 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (300 mg, 8,0 mmoles) a RT. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se refrescó mediante adición de agua (5,0 ml). A continuación, se concentró al vacío, proporcionando un aceite amarillo pálido. Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 6-(5-hidroximetil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona (190 mg, 77,6%) en forma de sólido blanco. EM:270,1 (M+H⁺).

[G] 6-(5-Clorometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona

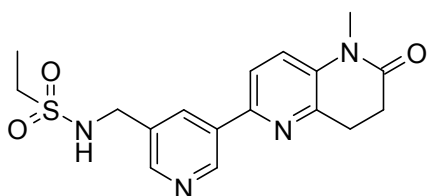


A 0°C, se trató 6-(5-hidroximetil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona (170 mg, 0,63 mmoles) en DCM (15 ml) con cloruro de tionilo (0,32 ml, 4,0 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a una temperatura de entre 2°C y 5°C durante 2 horas antes de verter en una solución aq.

sat. de NaHCO_3 (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 6-(5-clorometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona (156 mg, 86,3%) en forma de aceite amarillo. EM:288,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

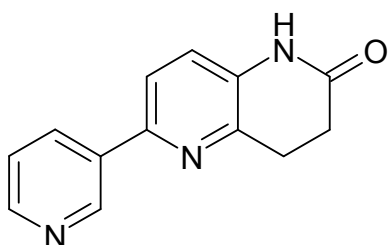
[H] [5-(5-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



A una solución bajo agitación de amida de ácido etanosulfónico (118 mg, 1,08 mmoles) en DMF (5,0 ml) se añadió NaH al 60% (35 mg, 0,81 mmoles) a RT y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 horas antes de añadir 6-(5-clorometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona (156 mg, 0,54 mmoles). Tras agitar continuamente a RT durante 2 horas adicionales, se añadió agua (1,0 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto crudo que se purificó mediante HPLC-prep, proporcionando el compuesto del título (15 mg, 7,7%) en forma de sólido amarillo pálido. EM:361,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 **Ejemplo 33**

6-Piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona

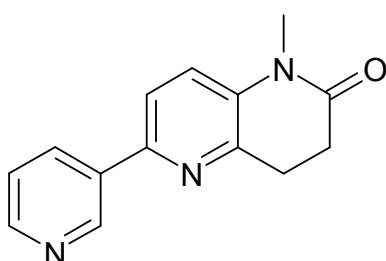


Análogamente a los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 32 (etapas [C] a [D]), el compuesto del título se preparó utilizando metil-éster de ácido 3-(6-bromo-3-nitropiridín-2-il)-3-(toluén-4-sulfonil)-propiónico y ácido 3-piridín-borónico como las materias primas correspondientes. EM:226,1 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 34

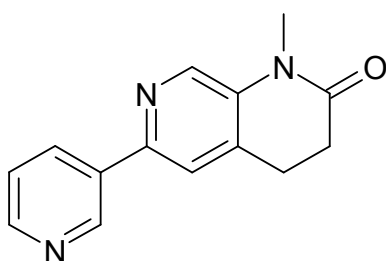
1-Metil-6-piridín-3-yl-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona



Análogamente a los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 32 (etapa [E]) el compuesto del título se preparó utilizando 6-piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona (Ejemplo 33) como la materia prima correspondiente. EM:240,2 ($M+H^+$).

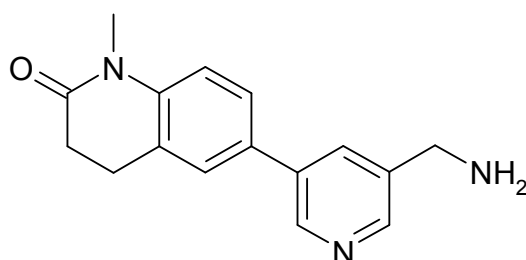
Ejemplo 35

1-Metil-6-piridín-3-yl-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridín-2-ona

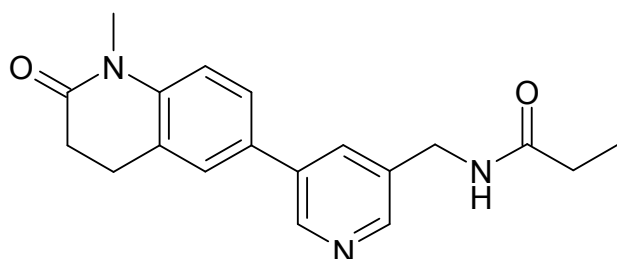


Análogamente a los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 32 (etapas [B] a [E]), el compuesto del título se preparó utilizando 2-bromo-5-nitro-4-(toluén-4-sulfonilmetil)-piridina (Ejemplo 32 [A]) y ácido 3-piridín-borónico como las materias primas correspondientes. EM:240,1 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 36**6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-piridín-3-ilmetilamina (0,5 g, 2,67 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1, 0,845 g, 2,94 mmoles) y EtOH (48 ml). A continuación, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,093 g, 0,080 mmoles), seguido de solución acuosa de Na₂CO₃ (8 ml, 0,312 g, 2,94 mmoles) y la mezcla de
- 10 reacción se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se introdujo en EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2x50 ml). El filtrado se evaporó a sequedad. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 20% de MeOH(NH₄OH al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 94%) en
- 15 forma de sólido blanquecino. EM:268,2 (M+H⁺).

Ejemplo 37**N-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida**

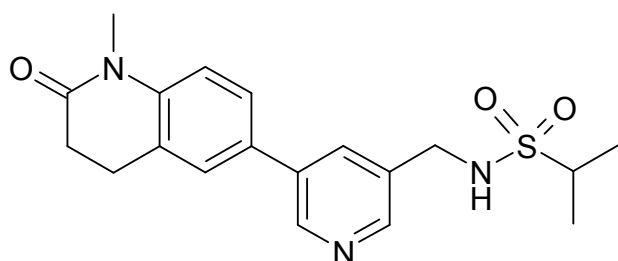
20

A una solución de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmoles) en DMF seco (1 ml) se añadió EDCI (0,039 g,

0,206 mmoles), base de Hünig (0,060 g, 0,468 mmoles) y ácido propiónico (0,021 g, 0,282 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se-
 5 secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de $\text{MeOH}(\text{NH}_4\text{OH}$ al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,029 g, 48%) en forma de sólido blanco. EM:324,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Ejemplo 38**

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido propán-2-sulfónico

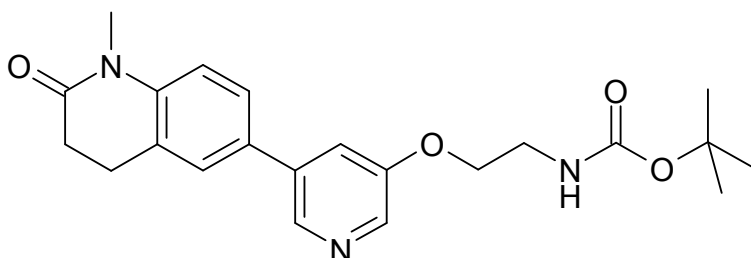


A una solución de 6-(5-aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona
 15 (Ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmoles) en DCM (1 ml), enfriada a 0°C, se añadió trietilamina (0,038 g, 0,374 mmoles) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,029 g, 0,206 mmoles). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 4 horas y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se vertió en H_2O (5 ml) y se extrajo
 20 la capa acuosa con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de $\text{MeOH}(\text{NH}_4\text{OH}$ al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,023 g, 33%) en forma de espuma blanca. EM:374,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

Ejemplo 39

Terc-butil éster de ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico

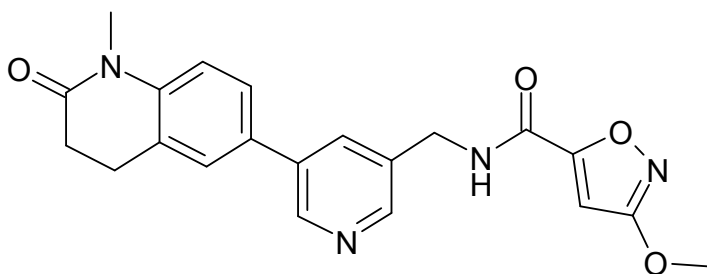


- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C], se combinó 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) con terc-butil éster de ácido [2-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-etil]-carbámico (intermediario A-7), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:398,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 40

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico

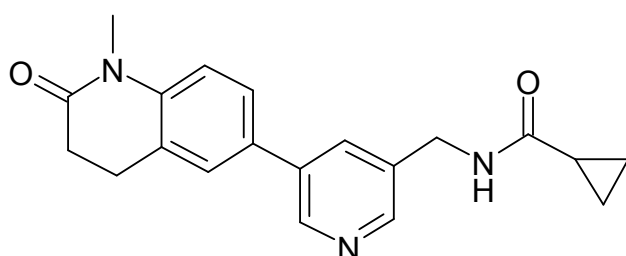


- 15 A una solución de 6-(5-aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmoles) en DCM seco (1 ml) se añadió EDCI (0,039 g, 0,206 mmoles), hidroxibenzotriazol (0,032 g, 0,206 mmoles), base de Hünig (0,060 g, 0,468 mmoles) y ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (0,040 g, 0,281 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
20 reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de MeOH(NH₄OH al 1%)-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,03 g, 41 %) en forma de sólido blanco. EM:393,1 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 41**

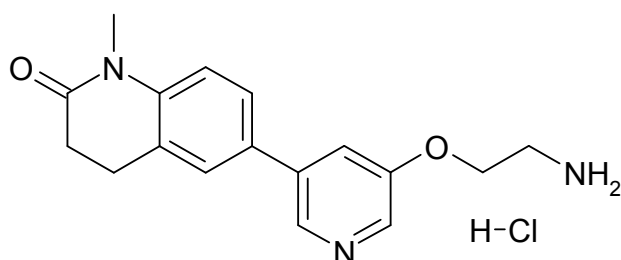
[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico



10 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37, se hizo reaccionar 6-(5-aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) con ácido ciclopropanocarboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:336,3 (M+H⁺).

Ejemplo 42

15 **Hidrocloreuro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

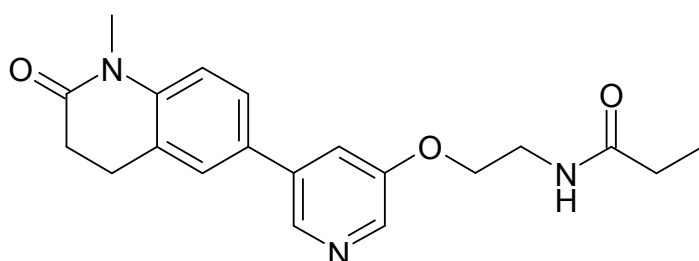


20 A una solución de terc-butil éster de ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico (Ejemplo 39, 0,06 g, 0,151 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,151 ml, 0,604 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante

se separó mediante filtración y el material sólido se trituró en éter dietílico, se separó mediante filtración y se secó adicionalmente en un alto vacío, proporcionando el compuesto del título (0,046 g, 91%) en forma de sólido blanco. EM:298,3 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 43**

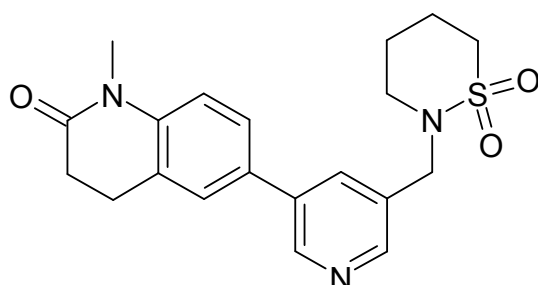
N-{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida



10 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37, se hizo reaccionar 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 42) con ácido propiónico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM:354,3 (M+H⁺).

Ejemplo 44

15 **6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinán-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



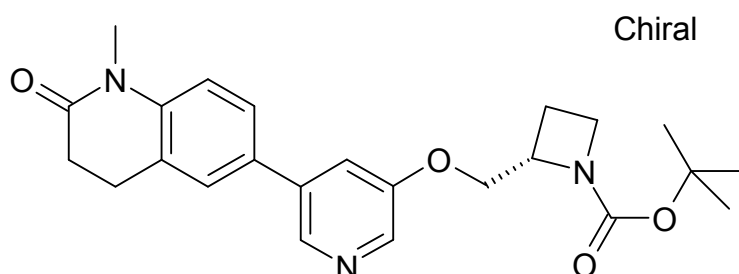
20 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-12 [B] y al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-3 [C], se hizo reaccionar 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A]) en presencia de NaH, proporcionando 1,1-dióxido de 2-(5-

bromo-piridín-3-ilmetil)-[1,2]tiazinano, que seguidamente se hizo reaccionar con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:386,2 (M+H⁺).

5

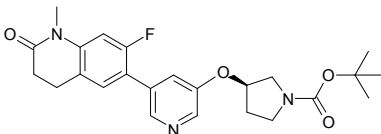
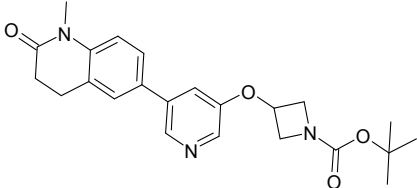
Ejemplo 45

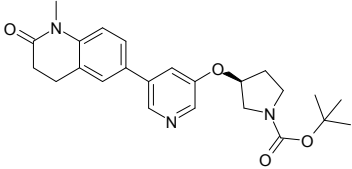
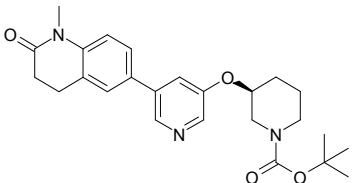
Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico

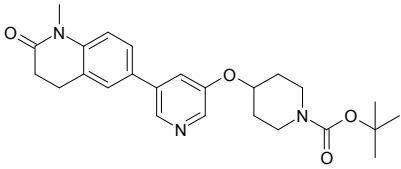
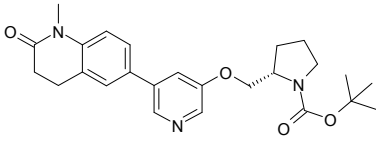


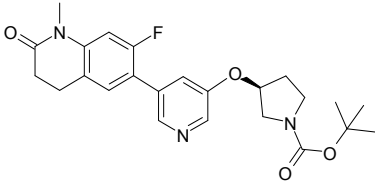
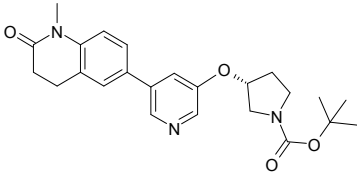
- 10 Se cargó un tubo sellado con terc-butil éster de ácido (S)-2-(5-bromo-piridín-3-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico (intermediario A-26, 0,260 g, 0,76 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1, 0,239 g, 0,83 mmoles) y DMF (3 ml).A continuación, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,053 g, 0,076 mmoles), seguido de solución
- 15 acuosa 1 N de Na₂CO₃ (2,27 ml, 2,27 mmoles) y la reacción se calentó a 110°C (baño de aceite precalentado) durante 1 hora.La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (20 ml).El filtrado resultante se vertió en NaHCO₃ acuoso (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml).Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄,
- 20 se filtraron y se evaporaron.El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,277 g, 86%) en forma de espuma marrón pálido.EM:424,1 (M+H⁺).
- 25 Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 3, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, utilizando materias primas apropiadas.

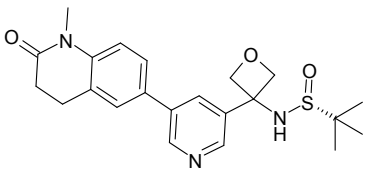
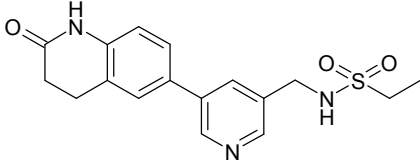
Tabla 3

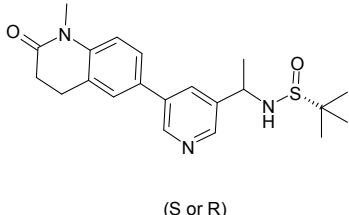
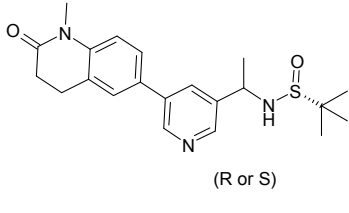
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
46	<i>Terc-butil éster de ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido (R)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico(intermediario A-27) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22)</i>	Sólido incoloro	442,3
47	<i>Terc-butil éster de ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-azetidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido 3-(5-bromopiridín-3-iloxi)-azetidín-1-carboxílico(intermediario A-28) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)</i>	Sólido incoloro	410,5

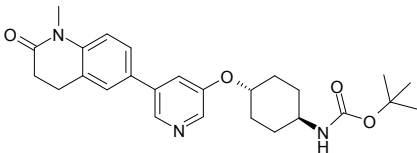
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
48	(S)-3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico acid <i>terc-butil éster</i> 	(S)-3-(5-Bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico acid <i>terc-butil éster</i> (intermediario A-29) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-one (intermediario A-1)	Sólido incoloro	424,1
49	<i>Terc-butil éster</i> de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidín-1-carboxílico 	<i>Terc-butil éster</i> de ácido (S)- 3-(5-bromopiridín-3-iloxi)-piperidín-1-carboxílico(intermediario A-30) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Aceite incoloro	438,3

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
50	<i>Terc-butil éster de ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido 4-(5-bromopiridín-3-iloxi)-piperidín-1-carboxílico acid (intermediario A-31) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)</i>	Sólido amorfo incoloro	438,3
51	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-2-((5-bromopiridín-3-iloxi)metil)pirrolidín-1-carboxílico acid(intermediario A-32) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)</i>	Sólido incoloro	438,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
52	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico acid (intermediario A-29) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22)</i>	Sólido incoloro	n,d,
53	<i>Terc-butil éster de ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico</i> 	<i>Terc-butil éster de ácido (R)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico(intermediario A-27) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)</i>	Sólido incoloro	424,2

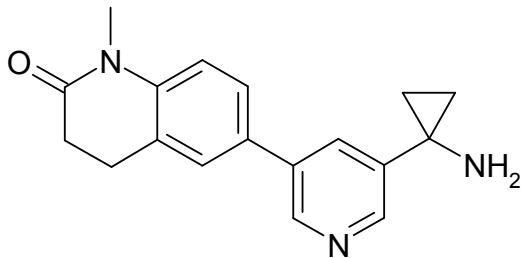
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
54	{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetán-3-il}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico 	(R)-N-(3-(5-Bromopiridín-3-il)oxetán-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida(intermediario A-33) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido marrón amorfo	414,4
55	[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amidade ácido etanosulfónico (intermediario A-11) y6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (intermediario A-34)	Sólido amorfo incoloro	346,1

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
56	{(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (S or R)	[(S y R)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etil]-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-35) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán -2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1) seguido de la separación mediante HPLC.	Sólido amorfo incoloro	386,1
57	{(R or S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (R or S)	[(S y R)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-Metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-35) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán -2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1) followed by HPLC separation.	Sólido amorfo incoloro	386,1

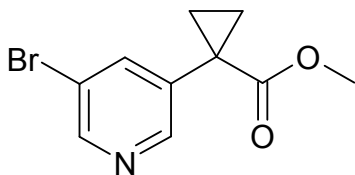
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
58	<i>Terc-butil éster de ácido</i> <i>{(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-</i> <i>1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-</i> <i>il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-</i> <i>carbámico</i> 	<i>terc-butilo (trans)-</i> <i>4-(5-bromopiridín-</i> <i>3-</i> <i>iloxi)ciclohexilcarba</i> <i>mato(intermediario</i> <i>A-54) y 1-metil-6-</i> <i>(4,4,5,5-tetrametil-</i> <i>[1,3,2]dioxoborolán</i> <i>-2-il)-3,4-dihidro-</i> <i>1H-quinolín-2-</i> <i>ona(intermediario</i> <i>A-1).</i>	Sólido blanqueci no	452,5

Ejemplo 59

6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



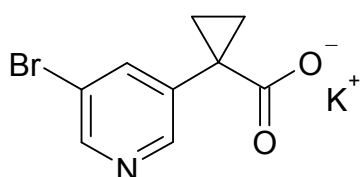
5 **[A] 1-(5-Bromopiridín-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo**



A una solución de 2-(5-bromopiridín-3-il)acetato de metilo (4 g, 17,4 mmoles) en DMF (80 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,918 g, 38,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 1,2-dibromoetano (3,27 g, 17,4 mmoles) en

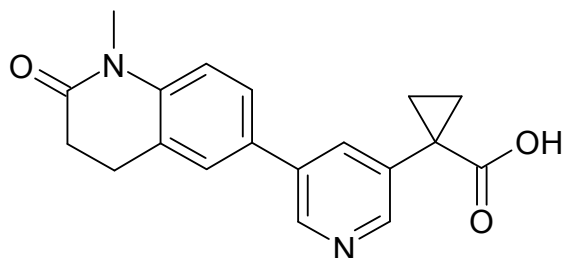
DMF (16 ml) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron secuencialmente dos otras porciones de NaH al 60% en aceite mineral (2x0,2 g), hasta completar la conversión. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x125 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (4,764 g, 99%) en forma de aceite marrón, que se utilizó sin purificación posterior. EM: 256,0 y 258,0 (M+H⁺).

[B] 1-(5-Bromopiridín-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio



A una solución de 1-(5-bromopiridín-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (4,764 g, 18,6 mmoles) en THF (190 ml) se añadió trimetilsilanolato de potasio al 90% (2,65 g, 18,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se filtró y se lavó con THF, proporcionando el producto deseado (2,668 g) en forma de sólido marrón pálido. Los licores madre se concentraron hasta aproximadamente 50 ml de THF. Se añadió otra porción de trimetilsilanolato de potasio al 90% (0,43 g) y se continuó la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la mezcla y se lavó nuevamente con THF, proporcionando un segundo lote del producto deseado (0,953 g), que se combinó con el primer lote, proporcionando el compuesto del título (3,621 g, 59,1%) en forma de sólido marrón pálido. EM: 242,0 y 244,1 (M+H⁺).

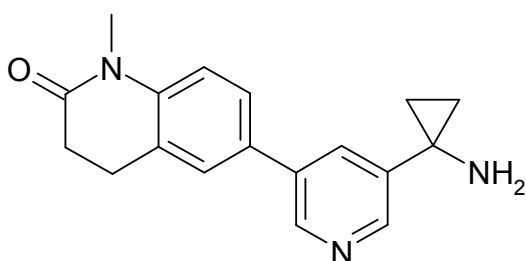
[C] Ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-il)piridín-3-il)ciclopropano-carboxílico



Se cargó un matraz con 1-(5-bromopiridín-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio (0,5 g, 1,52 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-

quinolín-2-ona (intermediario A-1, 0,479 g, 1,67 mmoles) y DMF (7 ml). A continuación, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,106 g, 0,152 mmoles), seguido de solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (3,64 ml, 2,4 mmoles) y la reacción se calentó a 120°C (baño de aceite precalentado) durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 15 % de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,551 g, 100%) en forma de un sólido marrón. EM:323,4 (M+H⁺).

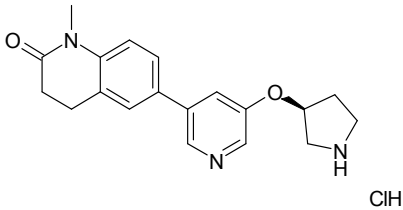
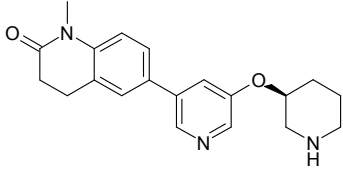
[D] 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

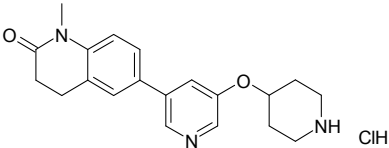
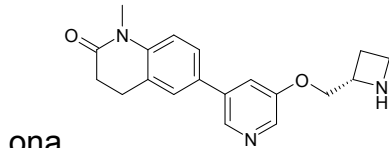


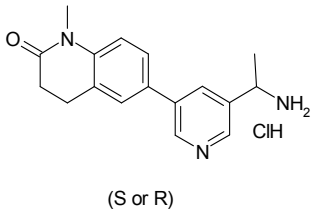
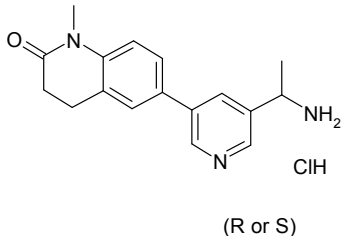
A una solución de ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)piridín-3-il)ciclopropanocarboxílico (0,551 g, 1,52 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió TEA (0,185 g, 1,83 mmoles) y difenilfosforilazida (0,419 g, 1,52 mmoles) y después la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a 0°C, se añadió una solución 1 M de trimetilsilanoato sódico en THF (3,04 ml, 3,04 mmoles) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Tras refrescar con solución aq. 0,1 M de HCl (40 ml), la solución acuosa se lavó con éter (2 veces) y después se basificó con solución aq. 1 M de NaOH y seguidamente se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,333 g, 71%) en forma de espuma amarilla. EM:294,4 (M+H⁺).

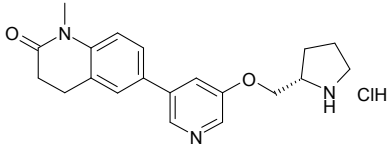
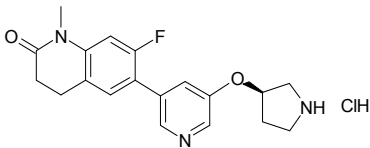
Se prepararon los compuestos siguientes, listados en la Tabla 4, mediante tratamiento de la materia prima apropiada con HCl en metanol análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42 (aislamiento de los compuestos en forma de sales HCl mediante evaporación directa o mediante extracción básica seguida de cromatografía en gel de sílice o de fase inversa):

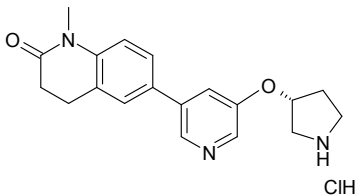
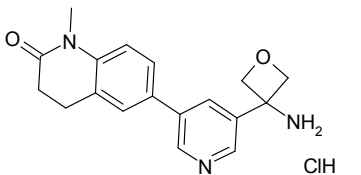
Tabla 4

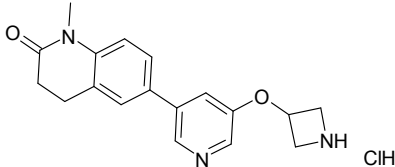
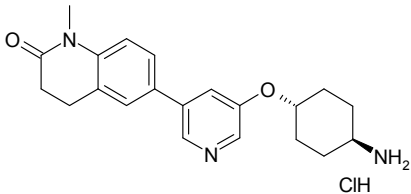
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
60	Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico(Ejempl o 48)</i>	Sólido amarillo	324,3
61	1-Metil-6-[5-((S)-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	<i>Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidín-1-carboxílico(Ejempl o 49)</i>	Sólido amorfo incoloro	338,3

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
62	Hidrocloreto de 1-metil-6-[5-(piperidin-4-ilo)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Terc-butyl éster de ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridin-3-ilo]-piperidin-1-carboxílico(Ejempl o 50)	Sólido amarillo pálido	338,4
63	6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Terc-butyl éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridin-3-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico(Ejempl o 45)	Aceite amarillo pálido	324,2

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
64	Hidrocloruro de 6-[5-((S or R)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona  (S or R) <td>{(S or R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 56)</td> <td>Sólido incoloro</td> <td>282,1</td>	{(S or R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 56)	Sólido incoloro	282,1
65	Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona  (R or S) <td>{(R or S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 57)</td> <td>Sólido incoloro</td> <td>282,1</td>	{(R or S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amidade ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 57)	Sólido incoloro	282,1

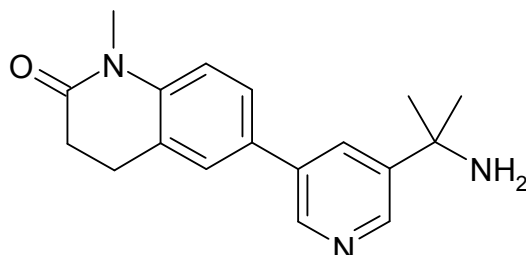
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
66	Hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Terc-butyl éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico(ejemplo 51)	Sólido amarillo	338,2
67	Hidrocloreto de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Terc-butyl éster de ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico (Ejemplo 46)	Sólido amarillo pálido	342,3

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
68	Hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-ilo)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Terc-butyl éster de ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilo]-pirrolidin-1-carboxílico(Ejempl o 53)	Sólido amarillo	324,5
69	Hidrocloreto de 6-[5-(3-amino-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 54)	Sólido amarillo pálido	310,2

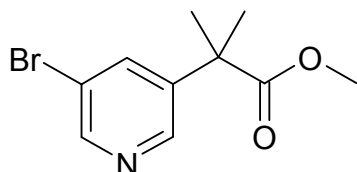
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
70	Hidrocloruro de 6-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	<i>Terc-butyl éster de ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-azetidín-1-carboxílico</i>(Ejempl o 47)	Sólido amarillo	310,3
71	Hidrocloruro de 6-[5-((<i>trans</i>)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	<i>Terc-butyl éster de ácido {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico</i> (Ejemplo 58)	Sólido amarillo	352,5

Ejemplo 72

6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona

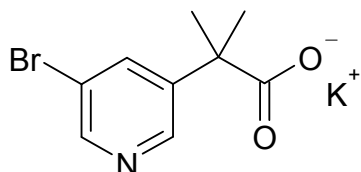


[A] Metil 2-(5-bromopiridín-3-il)-2-metilpropanoato



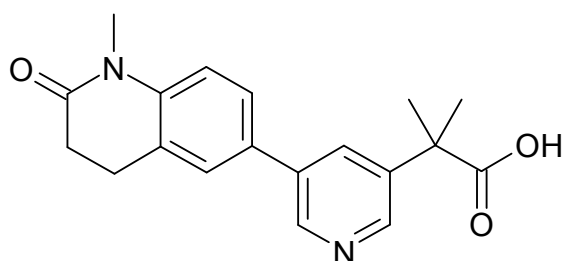
A una solución de 2-(5-bromopiridín-3-il)acetato de metilo (0,7 g, 3,04 mmoles) en
 5 DMF (14 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,244 g, 6,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de MeI (0,864 g, 6,09 mmoles) en DMF (16 ml) gota a gota a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió otra porción de NaH al 60% en aceite mineral (0,073 g) a la
 10 mezcla, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se refrescó con H₂O (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,617 g, 75%) en forma de aceite marrón, que se utilizó sin purificación posterior. EM: 258,2 y 260,3
 15 (M+H⁺).

[B] 2-(5-Bromopiridín-3-il)-2-metilpropanoato de potasio



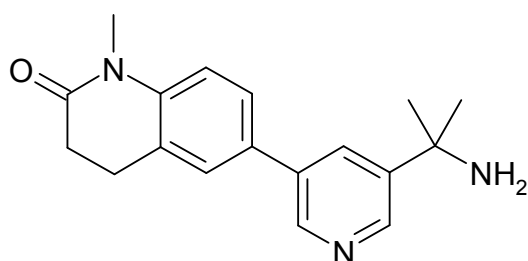
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 59 [B], se hizo reaccionar 2-(5-bromopiridín-3-il)-2-metilpropanoato de metilo (Ejemplo 72 [A])
 20 con trimetilsilanolato de potasio al 90%, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM: 244,3 (M+H⁺).

[C] Ácido 2-metil-2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)piridín-3-il)propanoico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 59 [C], se combinó 2-(5-bromopiridín-3-il)-2-metilpropanoato de potasio (Ejemplo 72 [B]) con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y Na₂CO₃ (solución aq. 1 M), proporcionando el compuesto del título en forma de espuma marrón. EM:325,4 (M+H⁺).

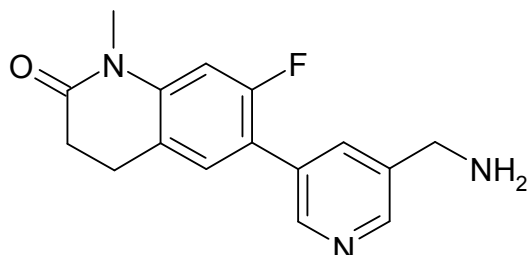
10 **[D] 6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 59 [D], se hizo reaccionar ácido 2-metil-2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)piridín-3-il)propanoico (Ejemplo 72 [C]) con difenilfosforilazida en presencia de TEA y
15 después trimetilsilanoato sódico (1 M en THF), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo marrón pálido. EM:296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 73

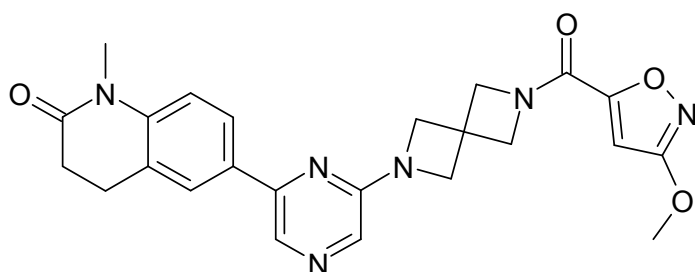
6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la reacción de 3-aminometil-5-bromopiridina y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM:286,7 (M+H⁺).

Ejemplo 74

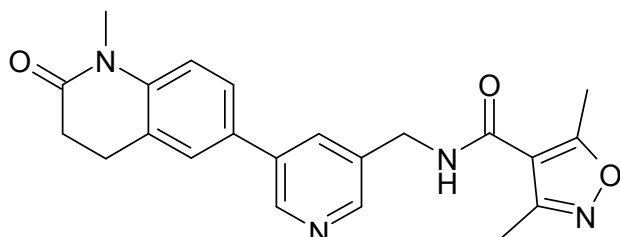
6-{6-[6-(3-Metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il]-pirazín-2-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)pirazín-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (intermediario A-36, 0,030 g, 0,067 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (0,014 g, 0,1 mmoles) y TBTU (0,024 g, 0,073 mmoles) seguido de base Hünig (0,022 g, 0,167 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,007 g, 20 %) en forma de un sólido amarillo. EM:461,3 (M+H⁺).

Ejemplo 75

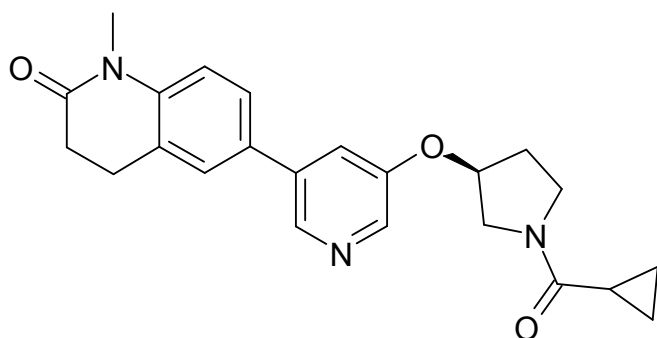
[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



- 5 A una solución de 6-(5-amino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36, 0,047 g, 0,177 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (0,037 g, 0,266 mmoles) y TBTU (0,063 g, 0,195 mmoles) seguido de base Hünig (0,048 g, 0,372 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó directamente
- 10 mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de 20% a 98% de MeOH-H₂O (TEA al 0,05%), proporcionando el compuesto del título (0,041 g, 59%) en forma de sólido incoloro. EM:391,3 (M+H⁺).

Ejemplo 76

- 15 **6-[5-((S)-1-Ciclopropanocarbonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

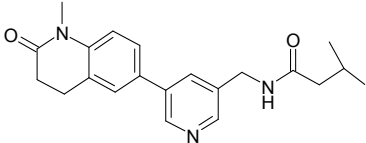


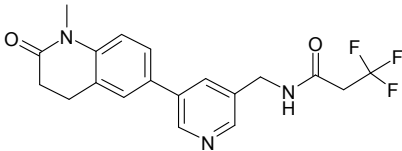
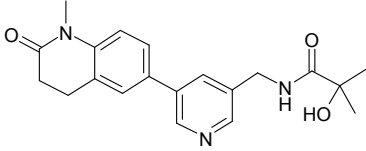
- A una solución de hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 60, 0,05 g, 0,139 mmoles) en DCM seco (1,5 ml)
- 20 se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,015 g, 0,139 mmoles) seguido de TEA (0,035 g, 0,347 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

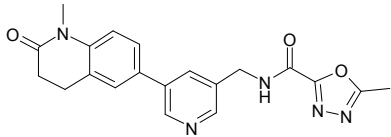
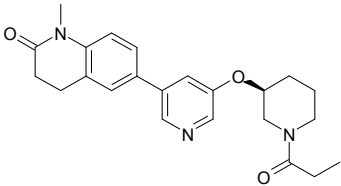
durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,032 g, 59%) en forma de espuma incolora. EM:392,2 (M+H⁺).

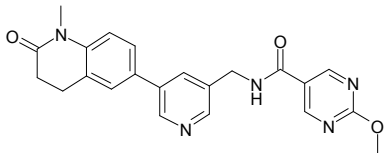
Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 5, se prepararon mediante tratamiento de las materias primas apropiadas bajo las condiciones de acoplamiento apropiadas, tal como se describe en los Ejemplos 40, 74, 75 ó 76.

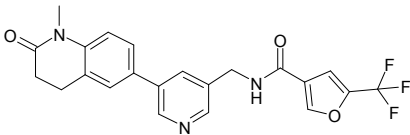
Tabla 5

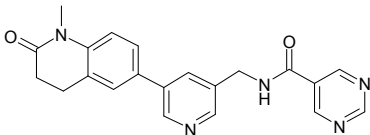
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
77	3-Metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-butiramida	 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 3-metil-butírico	Sólido incoloro	352,4
			expl. 74	

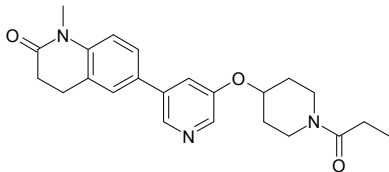
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
78	3,3,3-Trifluoro- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 3,3,3-trifluoro-propiónico	Sólido incoloro	378,3
			expl. 74	
79	2-Hidroxi-2-metil- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico	Sólido incoloro	354,3
			expl. 74	
80	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	378,3

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
	carboxílico 	yácido 5-metil- [1,3,4]oxadiazol-2- carboxílico	expl. 75	
81	1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona 	1-Metil-6-[5-((S)-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 61) yácido propiónico	Sólido amorfo naranja	394,1
			expl. 74	
82	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metoxi-pirimidín-5-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido incoloro	404,3

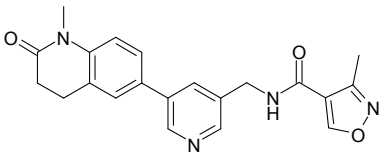
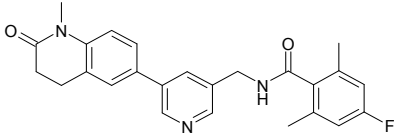
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 2-metoxi- pirimidín-5- carboxílico	expl. 75	
83	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico	Sólido incoloro	376,2
			expl. 75	
84	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-furán-3-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido amorfo incoloro	430,4

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 5-trifluorometil-furán-3-carboxílico	expl. 75	
85	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácidopiridazín-3-carboxílico	Sólido incoloro	374,3
			expl. 75	
86	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido marrón pálido	374,3

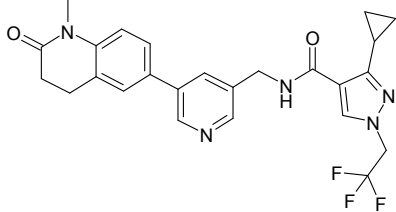
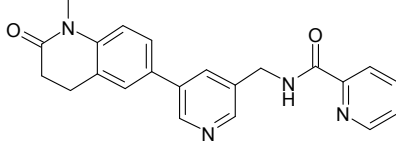
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácidopirimidín-5-carboxílico	expl. 75	
87	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	376,4
			expl. 75	
88	1-Metil-6-[5-(1-propionil-piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Hidrocloreuro de 1-metil-6-[5-(piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Sólido amorfo naranja	394,1

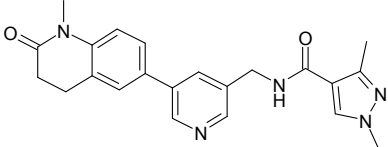
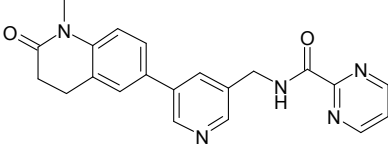
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2-ona(Ejemplo 62) yácido propiónico	expl. 74	
89	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácidopiridazín-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	374,3
			expl. 75	
90	1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-	Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-	Aceite amarillo pálido	380,3

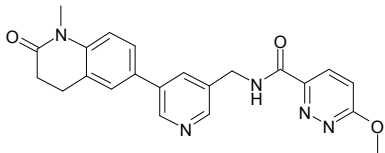
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
	<chem>CC(=O)N1CC[C@H]1Oc2ccncc2-c3ccc4c(c3)c5ccccc45n3</chem> ona	quinolín-2- ona(Ejemplo 60) y ácidopropiónico	expl. 74	
91	<chem>CC1(C)CC1C(=O)N2CC[C@H]2COc3ccncc3-c4ccc5c(c4)c6ccccc56n4</chem> 6-[5-((S)-1- Ciclopropanocarbonil- azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3- il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>- quinolín-2-ona	6-[5-((S)-1- Azetidín-2- ilmetoxi)-piridín-3- il]-1-metil-3,4- dihidro-1 <i>H</i> - quinolín-2-ona (Ejemplo 63) ycloruro de ciclopropanocarbo nilo	Sólido amorfo blanqueci no	392,2
			expl. 76	
92	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydro-quinolín-6-il)- piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4- carboxílico	6-(5-Aminometil- piridín-3-il)-1-metil- 3,4-dihidro-1 <i>H</i> - quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido marrón pálido	377,1

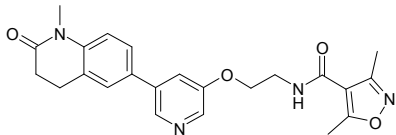
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 3-metil- isoxazol-4- carboxílico	expl. 75	
93	4-Fluoro-2,6-dimetil- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-benzamida	 6-(5-Aminometil- piridín-3-il)-1-metil- 3,4-dihidro-1 <i>H</i> - quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 4-fluoro-2,6- dimetil-benzoico	Sólido incoloro	418,3
			expl. 75	
94	1-Metil-6-[5-((<i>S</i>)-1-propionil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-	6-[5-((<i>S</i>)-1-Azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Aceite amarillo pálido	380,3

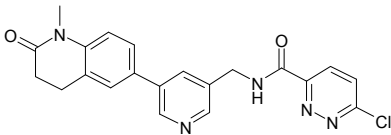
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
	<chem>CC(=O)N1CC[C@H]1COc2cc(Cc3ccc4c(c3)nc(=O)[nH]4)ccn2</chem> ona <chem>CC(=O)N1CC[C@H]1COc2cc(Cc3ccc4c(c3)nc(=O)[nH]4)ccn2</chem>	quinolín-2- ona(Ejemplo 63) y cloruro de propionilo	expl. 76	
95	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico <chem>Clc1cc(C(=O)NCc2cc(Cc3ccc4c(c3)nc(=O)[nH]4)ccn2)ccn1Cl</chem>	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	442,3
			expl. 75	
96	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido incoloro	484,4

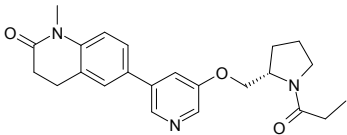
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
	carboxílico 	ácido 3-ciclopropilo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	expl. 75	
97	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridín-2-carboxílico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácidopiridín-2-carboxílico	Sólido incoloro	373,3
			expl. 75	
98	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido amorfo incoloro	390,3

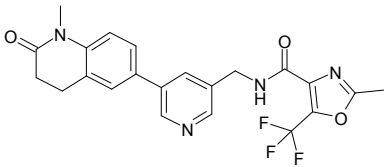
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	expl. 75	
99	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-2-carboxílico		Sólido incoloro	374,3
			expl. 75	
100	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridazín-3-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido incoloro	404,5

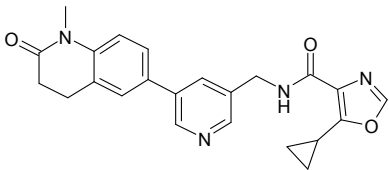
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 6-metoxi- piridazín-3- carboxílico	expl. 75	
101	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	377,1
			expl. 40	
102	{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-[5-(2-Amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-onahidrocloruro(Ej	Sólido amarillo pálido	421,1

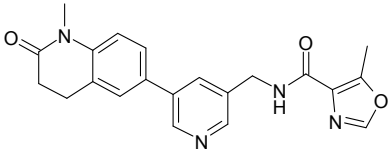
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		emplo 42) y ácido 3,5-dimetil- isoxazol-4- carboxílico	expl. 75	
103	{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Hidrocloruro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(Ejemplo 42) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	406,4
			expl. 75	
104	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridazín-3-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	408,3

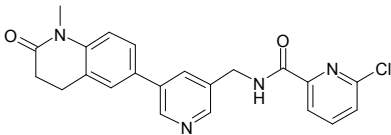
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 6-cloro- piridazín-3- carboxílico	expl. 40	
105	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-6-metil-piridazín-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 3-cloro-6-metil-piridazín-4-carboxílico	Sólido incoloro	422,0
			expl. 40	
106	1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pyrrolidin-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona	Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-1-pyrrolidin-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-	Sólido amorfo incoloro	394,3

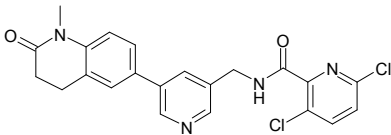
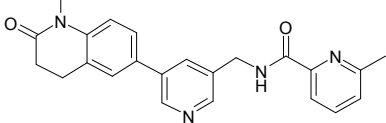
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2-ona(Ejemplo 66) y cloruro de propionilo	expl. 76	
107	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 5-ciclopropilo-isoxazol-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	403,3
			expl. 75	
108	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	445,3

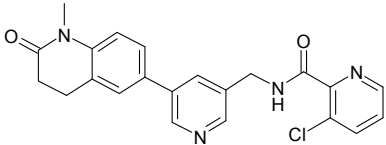
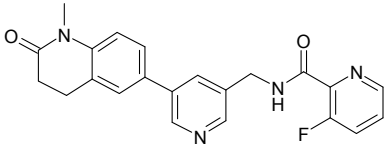
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico	expl. 75	
109	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino	377,4
			expl. 75	
110	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-oxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido amorfo incoloro	403,6

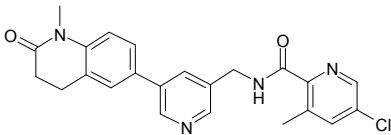
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 5- ciclopropil-oxazol- 4-carboxílico	expl. 75	
111	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	391,3
			expl. 75	
112	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido incoloro	377,4

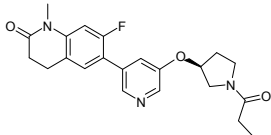
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico	expl. 75	
113	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 59) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	417,4
			expl. 40	
114	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido blanquecino	407,2

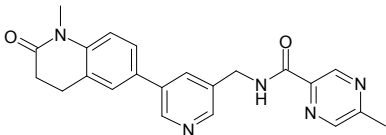
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 6-cloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
115	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico	Sólido incoloro	387,2
			expl. 75	
116	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	441,2

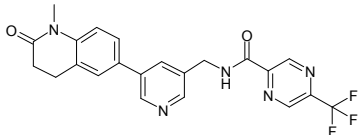
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 3,6-dicloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
117	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metil-piridín-2-carboxílico		Sólido incoloro	387,2
			expl. 75	
118	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 6-metil-piridín-2-carboxílico	Sólido blanqueci no	407,2

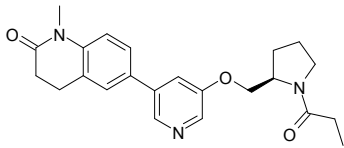
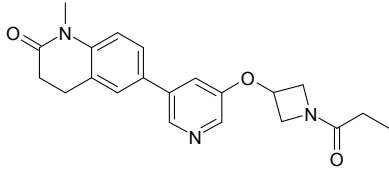
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 3-cloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
119	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-fluoro-piridín-2-carboxílico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 3-fluoro-piridín-2-carboxílico	Sólido incoloro	391,2
			expl. 75	
120	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y	Sólido blanquecino	421,1

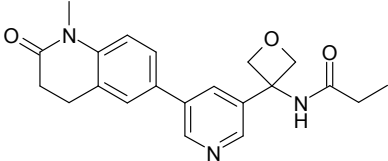
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 5-cloro-3-metil-piridín-2-carboxílico	expl. 75	
121	1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pyrrolidin-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Hidrocloreto de 1-etil-6-[5-((R)-pyrrolidin-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 68)	Sólido amarillo pálido	380,2
			expl. 76	
122	7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Sólido amarillo	398,2

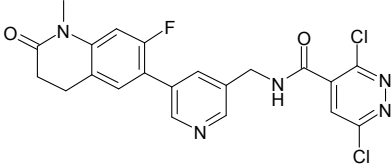
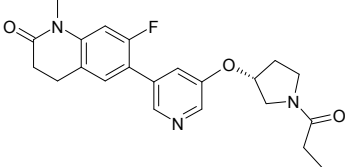
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		(Ejemplo 146) y cloruro de propionilo	expl. 76	
123	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-pirimidín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-pirimidín-2-carboxílico	Sólido incoloro	442,5
			expl. 75	
124	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-pirazín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	388,3

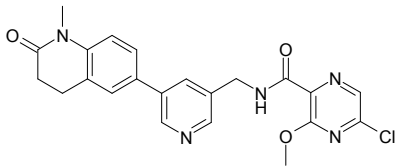
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 5-metil- pirazín-2- carboxílico	expl. 75	
125	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) yácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico	Sólido incoloro	408,4
			expl. 75	
126	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-pirazín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido incoloro	442,4

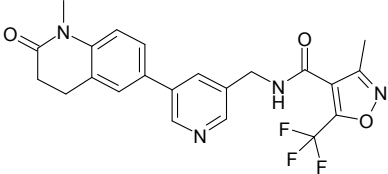
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 5-trifluorometil-pirazín-2-carboxílico	expl. 75	
127	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 73) yácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	409,5
			expl. 40	
128	1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Hidrocloreuro de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Sólido amarillo	394,5

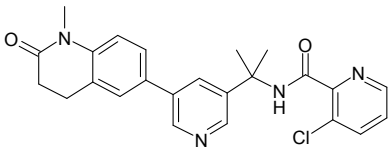
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2-ona(Ejemplo 148) ycloruro de propionilo	expl. 76	
129	1-Metil-6-[5-(1-propionil-azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona 	Hidrocloruro de 6-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 70) ycloruro de propionilo	Sólido amorfo incoloro	366,5
			expl. 76	
130	<i>N</i> -{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetan-3-il}-propionamida	Hidrocloruro de 6-[5-(3-amino-oxetán-3-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Sólido amorfo incoloro	366,1

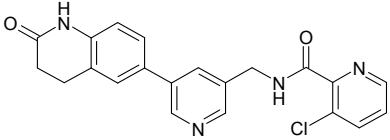
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2-ona (Ejemplo 69) y cloruro de propionilo	expl. 76	
131	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 73) y ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	Sólido blanquecino	425,4
			expl. 75	
132	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Sólido amorfo incoloro	460,3

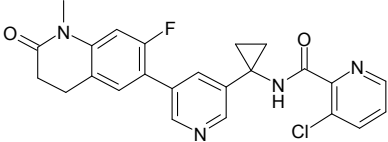
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		(Ejemplo 73) ácido 3,6-dicloro- piridazín-4- carboxílico	expl. 40	
133	7-Fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona 	Hidrocloreto de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(Ejemplo 67) cloruro de propionilo	Sólido amarillo	398,5
			expl. 76	
134	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metoxipirazín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido amorfo amarillo	438,1

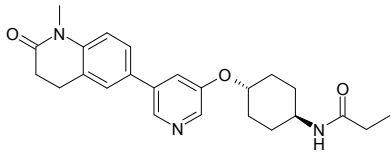
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 5-cloro-3-metoxi-pirazín-2-carboxílico	expl. 75	
135	{(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 65) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	405,5
			expl. 74	
136	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36)	Sólido blanquecino	445,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		yácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	expl. 40	
137	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 59) yácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	Off-white solid	433,5
			expl. 75	
138	{1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona	Sólido amorfo blanqueci no	435,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		(Ejemplo 72) yácido 3-cloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
139	{1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 72) yácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino	419,5
			expl. 40	
140	[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 149) y	Sólido amarillo pálido	393,5

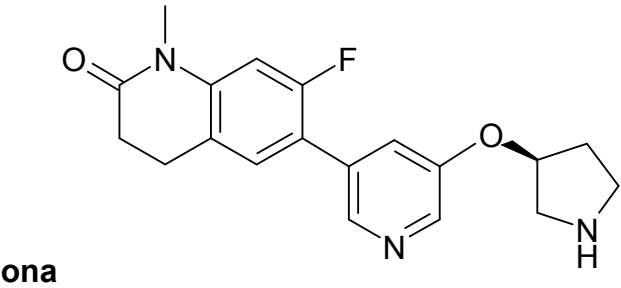
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		ácido 3-cloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
141	[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 149) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	377,5
			expl. 40	
142	{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Sólido marrón pálido	451,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2- ona(Ejemplo 150) yácido 3-cloro- piridín-2- carboxílico	expl. 75	
143	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 59) yácido 3-metil-piridín-2-carboxílico	Sólido incoloro	413,5
			expl. 75	
144	<i>N</i> -{((<i>trans</i>)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-propionamida	6-[5-((<i>trans</i>)-4-Amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -	Sólido incoloro	408,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
			Prep. análoga mente a	
		quinolín-2-onahidrocloruro (Ejemplo 71) y cloruro de propionilo	expl. 76	
145	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(Ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido marrón pálido	431,5
			expl. 40	

Ejemplo 146

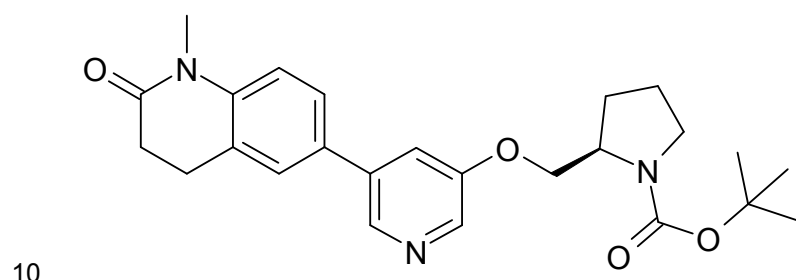
7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico (Ejemplo 52) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:342,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 147

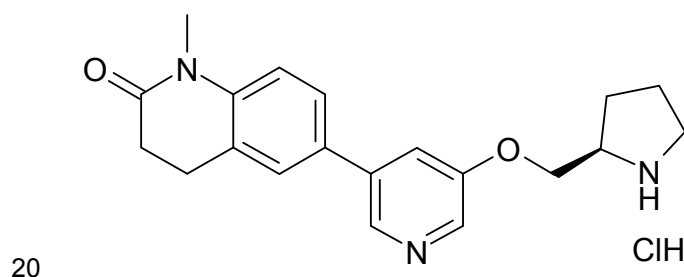
Terc-butil éster de ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la reacción de terc-butil éster de ácido (R)-2-((5-bromopiridín-3-iloxi)metil)pirrolidín-1-carboxílicoaminometil-3-bromopiridina y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:438,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 148

Hidrocioruro de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

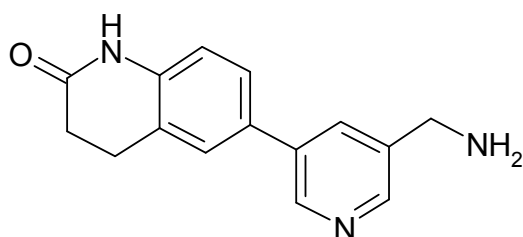


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de terc-butil éster de ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-

quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico (Ejemplo 147) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:338,2 ($M+H^+$).

5 **Ejemplo 149**

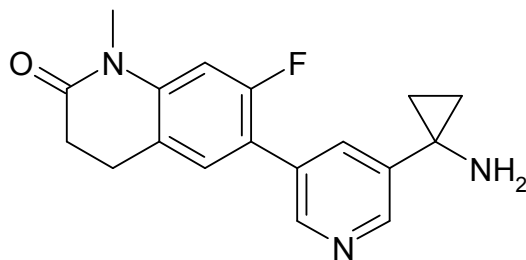
6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la reacción de 3-aminometil-5-bromopiridina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (intermediario A-34) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:254,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 150

15 **6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**

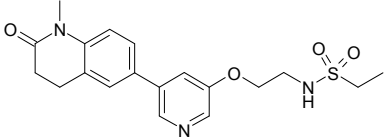
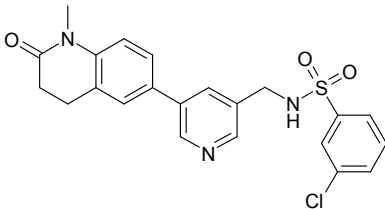


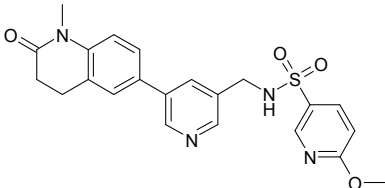
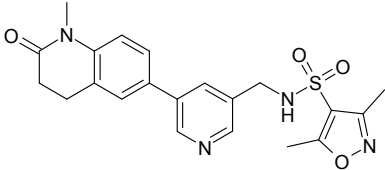
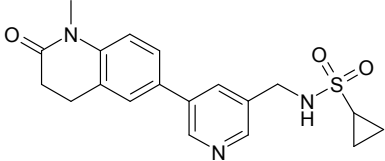
Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 59, se hizo reaccionar 1-(5-bromopiridín-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio (Ejemplo 59 [B]) con 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) y posteriormente con difenilfosforil-azida y trimetilsilanolato sódico, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM:312,5 ($M+H^+$).

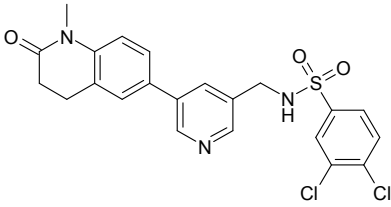
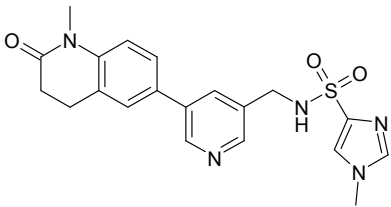
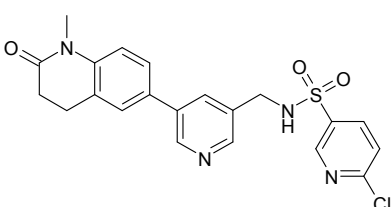
Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 6, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 38, utilizando materias primas apropiadas.

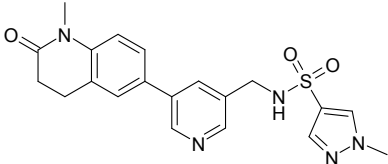
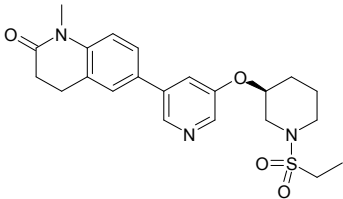
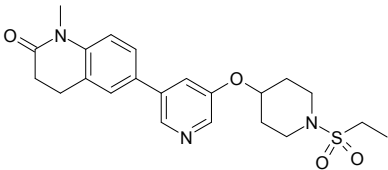
5

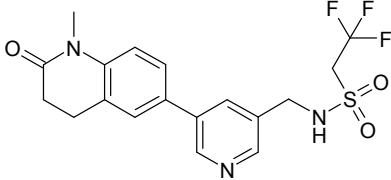
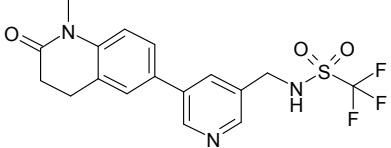
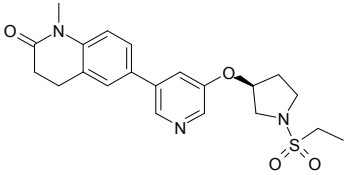
Tabla 6

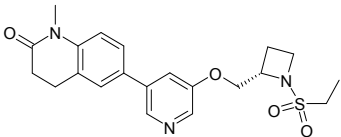
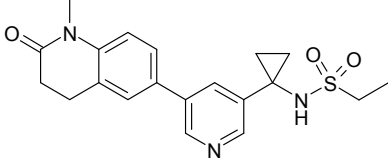
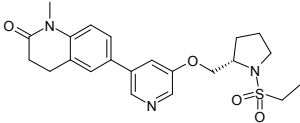
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
151	{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 	6-[5-(2-Aminoetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-onahidrocloruro(Ejemplo 42) ycloruro de etanosulfonilo	Aceite incoloro	390,1
152	3-Cloro-<i>N</i>-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-bencenosulfonamida 	6-(5-Aminometilpiridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) ycloruro de 3-clorobencenosulfonilo	Sólido amarillo pálido	442,2

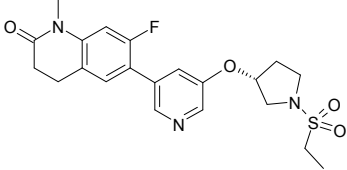
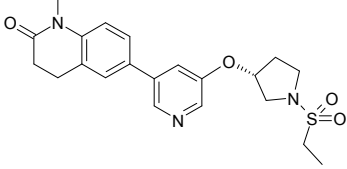
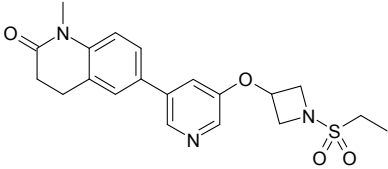
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
153	6-Metoxi-piridín-3-sulfónico acid [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 6-metoxi-piridín-3-sulfonilo	Sólido amarillo pálido	439,3
154	3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfónico acid [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo	Sólido amarillo	427,2
155	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanesulfónico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de ciclopropanesulfonilo	Sólido blanquecino	372,2

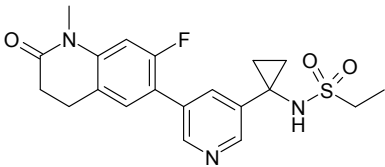
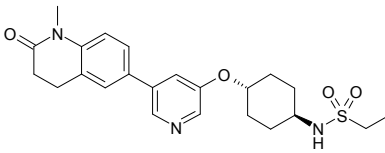
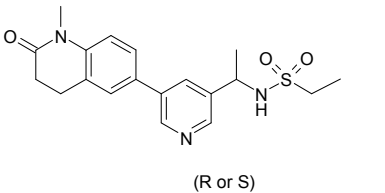
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
156	3,4-Dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-bencenosulfonamida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo	Sólido amarillo pálido	476,1
157	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-sulfónico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-sulfonilo	Sólido blanqueci no	412,3
158	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridín-3-sulfónico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 6-cloro-piridín-3-sulfonilo	Sólido amarillo pálido	443,2

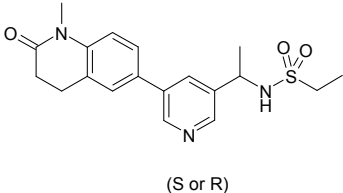
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
159	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-sulfónico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-sulfonilo	Sólido marrón pálido	412,2
160	6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	1-Metil-6-[5-((S)-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 61) y cloruro deetanosulfonilo	Sólido incoloro	430,1
161	6-[5-(1-Etanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidroccloruro de 1-metil-6-[5-(piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (ejemplo 62) y cloruro deetanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	430,1

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
162	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de 2,2,2-trifluoro-etanosulfonilo	Sólido incoloro	414,1
163	C,C,C-Trifluoro-<i>N</i>-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metanosulfonamida 	6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 36) y cloruro de trifluoro-metanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	400,0
164	6-[5-((<i>S</i>)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidrocloruro de 1-etil-6-[5-((<i>S</i>)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 60) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	416,1

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
165	6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 63) y cloruro deetanosulfonilo	Sólido incoloro	416,1
166	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido etanosulfónico 	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 59) y cloruro deetanosulfonilo	Sólido blanquecino	386,3
167	6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidroccloruro de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 66) y cloruro deetanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	430,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
168	6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pyrrolidin-3-iloxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidrocloreuro de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 67) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido blanquecino	434,4
169	6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidrocloreuro de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 68) ycloruro de etanosulfonilo	Aceite incoloro	416,4
170	6-[5-(1-Etanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	Hidrocloreuro de 6-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 70) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	402,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
171	{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido etanosulfónico 	6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 150) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo marrón	404,5
172	{(<i>trans</i>)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico 	Hidrocloreuro de 6-[5-((<i>trans</i>)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 71) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo amarillo	444,4
173	{(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 	Hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (Ejemplo 65) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	374,1

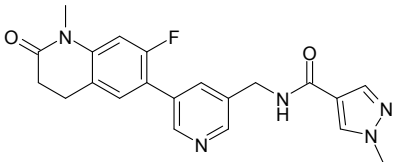
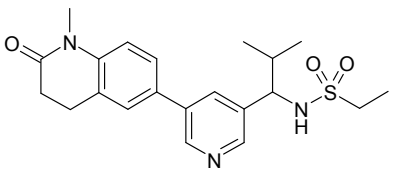
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
174	{(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico  (S or R)	Hidrocloruro de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona (Ejemplo 64) ycloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	374,0

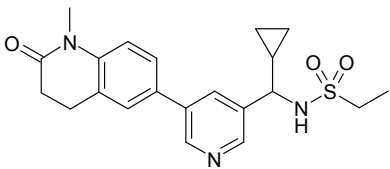
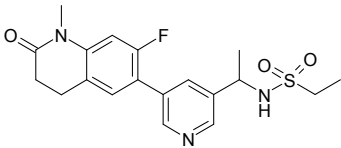
Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 7, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, utilizando materias primas apropiadas.

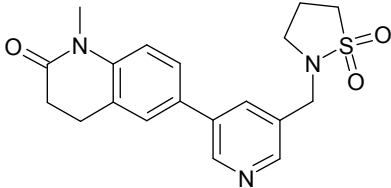
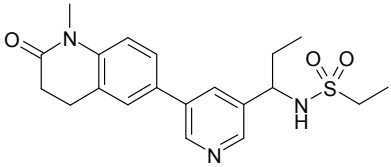
5

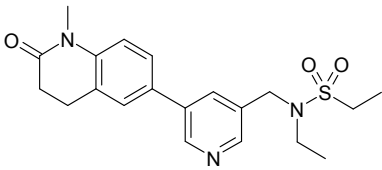
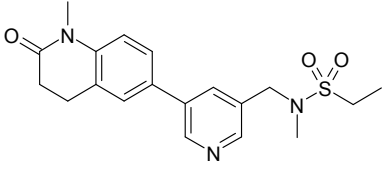
Tabla 7

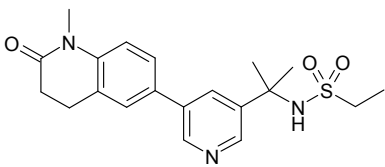
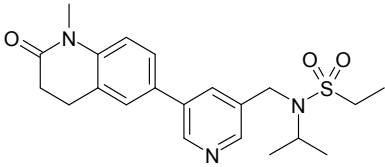
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
-----	--------	-----------------	---------	---------------------------

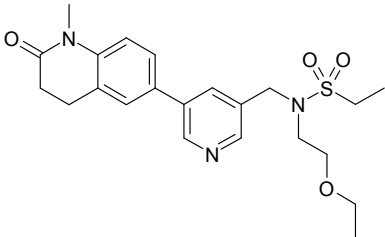
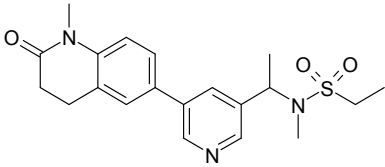
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
175	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico 	(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (intermediario A-47) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (intermediario A-22)	Sólido incoloro	394,0
176	{2-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-Bromopiridín-3-il)-2-metilpropilo)etanosulfonamida (intermediario A-40) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido amarillo	402,5

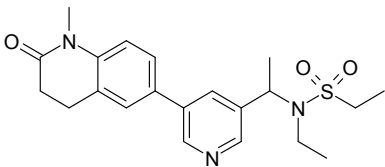
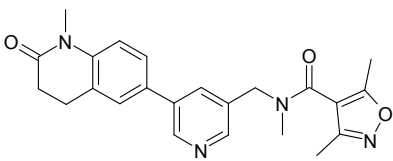
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
177	{Ciclopropilo-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)-piridín-3-il]-metil}-amida de acido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-N-((5-Bromopiridín-3-il)(ciclopropilo)metil)etanosulfonamida(intermediario A-39) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido amorfo incoloro	400,3
178	{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida (intermediario A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22)	Sólido amorfo incoloro	392,1

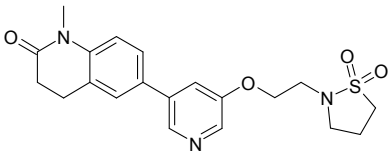
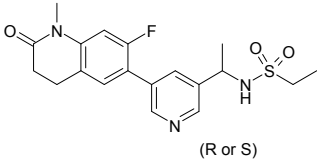
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
179	6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-isotiazolidina (intermediario A-48) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (intermediario A-1)	Sólido incoloro	372,1
180	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-Bromopiridín-3-il)propilo)etanosulfonamida (intermediario A-38) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (intermediario A-1)	Sólido amorfo amarillo pálido	388,0

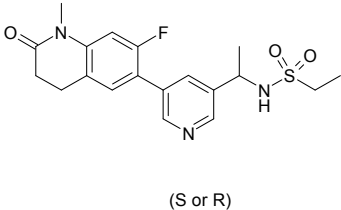
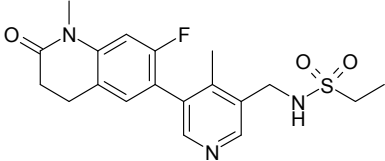
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
181	Etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-Bromopiridín-3-il)metil)- <i>N</i> -etiletanosulfonamid a(intermediario A-42) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólidoam orfo amarillo pálido	388,2
182	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-Bromopiridín-3-il)metil)- <i>N</i> -metiletanosulfonam ida(intermediario A-41) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	374,1

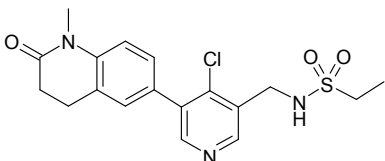
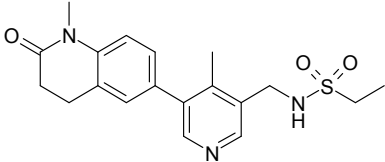
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
183	{1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 	N-(2-(5-Bromopiridín-3-il)propán-2-il)etanosulfonamida (intermediario A-49) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	388,0
184	Isopropilo-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	N-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-N-isopropiloetanosulfonamida (intermediario A-43) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	402,2

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
185	(2-Etoxi-etil)-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i>-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-<i>N</i>-2-etoxi-etiletanosulfonamida (intermediario A-44) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	432,3
186	Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)-<i>N</i>-metiletanosulfonamida(intermediario A-45) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido amorfo incoloro	388,4

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
187	Etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)-N-etiletanosulfonamida(intermediario A-46) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido amorfo incoloro	402,5
188	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	N-((5-Bromopiridín-3-il)metil)-N,3,5-trimetilisoxazol-4-carboxamida (intermediario A-50) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	405,5

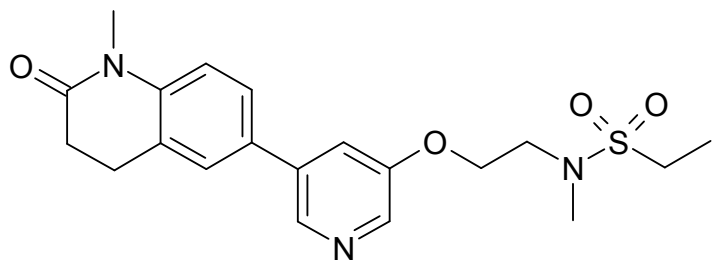
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
189	6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona 	3-Bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridina (intermediario A-51) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Aceite amarillo pálido	402,4
190	{(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida (intermediario A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona (intermediario A-22) seguido de la separación mediante HPLC de fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
191	{(S o R)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico  (S or R)	(rac)-N-(1-(5-Bromopiridín-3-il)etil)etanosulfonamida (intermediario A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) seguido de la separación mediante HPLC de fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1
192	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	N-((5-Bromo-4-metilpiridín-3-il)metil)etanosulfonamida(intermediario A-52) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22).	Sólido incoloro	392,5

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
193	[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i>-((5-Bromo-4-cloropiridín-3-il)metil)etanosulfonamida(intermediario A-53) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido incoloro	394,3
194	[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i>-((5-Bromo-4-metilpiridín-3-il)metil)etanosulfonamida(intermediario A-52) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-3,4-dihidro-1<i>H</i>-quinolín-2-ona(intermediario A-1)	Sólido gris	374,4

Ejemplo 195

Metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico

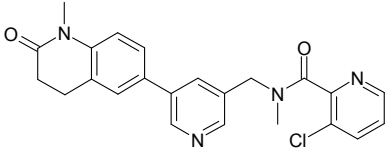
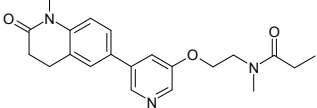
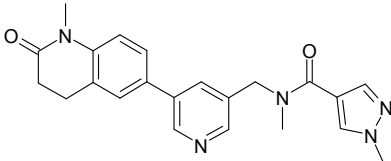


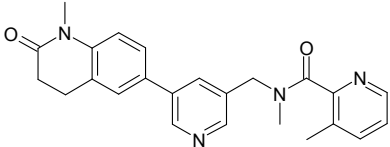
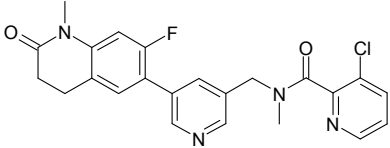
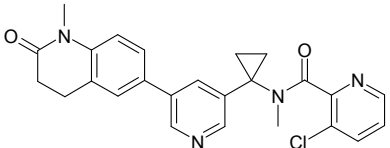
- A una solución de {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico (Ejemplo 151, 0,06 g, 0,154 mmoles) en DMF (1,5 ml) enfriado a 0°C con un baño de hielo se añadió NaH al 60% en aceite mineral
- 5 (0,008 g, 0,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió MeI (0,026 g, 0,185 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla se refrescó con amonio aq. (1 ml), se diluyó con solución hipersalina (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se
- 10 evaporaron a sequedad.El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,050 g, 80%) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido.EM:404,4 (M+H⁺).
- 15 Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 8, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 195, utilizando materias primas apropiadas.

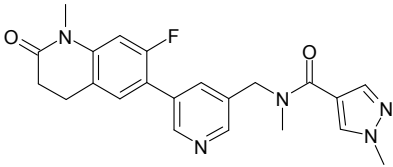
Tabla 8

20

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)

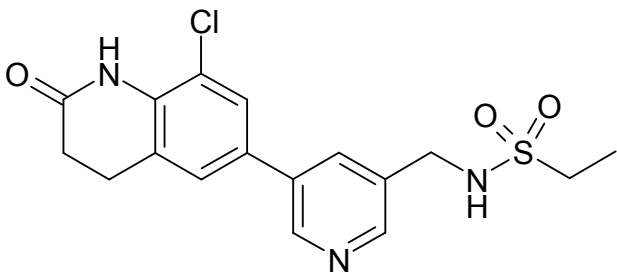
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
196	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico 	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 118)	Sólido amorfo incoloro	421,4
197	N-Metil-N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida 	N-{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida(Ejem plo 43)	Sólido amorfo incoloro	368,3
198	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico 	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 87)	Sólido amorfo incoloro	390,4

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
199	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico 	[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 115)	Sólido amorfo incoloro	401,5
200	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico 	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 131)	Sólido amorfo blanquecino	439,1
201	Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico 	{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amidade ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 137)	Sólido amorfo incoloro	447,4

Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
202	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico 	[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amidade ácido 1-Metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 175)	Sólido marrón pálido	408,5

Ejemplo 203

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

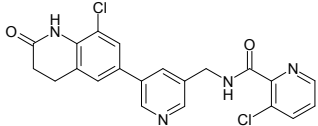
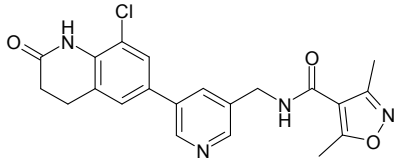


5

A una solución de [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico (Ejemplo 55, 0,681 g, 0,197 mmoles) en DMF (1 ml) calentado a 65°C se añadió N-cloro-succinimida (0,034 g, 0,256 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se
10 vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05%), proporcionando el compuesto del título (0,025 g, 33%) en forma de sólido amorfo
15 incoloro. EM:380,4 (M+H⁺).

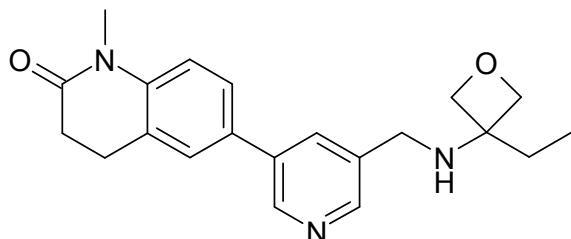
Los compuestos siguientes, listados en la Tabla 9, se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 203, utilizando materias primas apropiadas.

5 **Tabla 9**

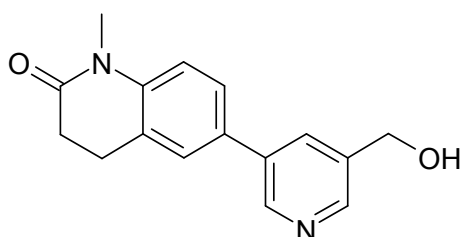
Ej.	Nombre	Materias primas	Aspecto	MS (M+H ⁺)
204	[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico 	[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Example 140)	Sólido incoloro	427,4
205	[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (Example 141)	Sólido incoloro	411,4

Ejemplo 206

6-{5-[(3-Etil-oxetán-3-ilamino)-metil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona

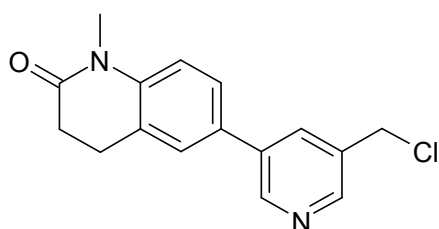


[A] 6-(5-Hidroximetil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Se cargó un vial para microondas con (5-bromo-piridín-3-il)-metanol (376 mg, 2,0
 5 mmoles), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-
 quinolín-2-ona (intermediario A-1) (574 mg, 2,0 mmoles) y DMF (4 ml). Tras purgar la
 mezcla de reacción con argón, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (140
 mg, 0,2 mmoles) y solución aq. 2 N de Na₂CO₃ (2,0 ml, 4 mmoles) y la reacción se
 calentó en el microondas a 120°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se
 10 diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2x20 ml). El
 filtrado resultante se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se
 filtraron y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash
 en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando
 el compuesto del título (198 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. EM:269,2
 15 (M+H⁺).

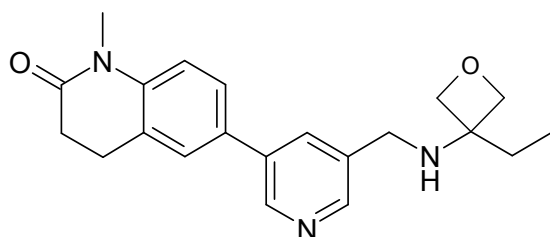
[B] 6-(5-Clorometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



A 0°C, se trató lentamente 6-(5-hidroximetil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-
 quinolín-2-ona (190 mg, 0,7 mmoles) en DCM (15 ml) con cloruro de tionilo (0,32 ml,
 20 4,0 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a una
 temperatura de entre 2°C y 5°C durante 2 horas antes de verter en una solución aq.

sat. de NaHCO_3 (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (190 mg, 93,5%) en forma de aceite amarillo. EM:287,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

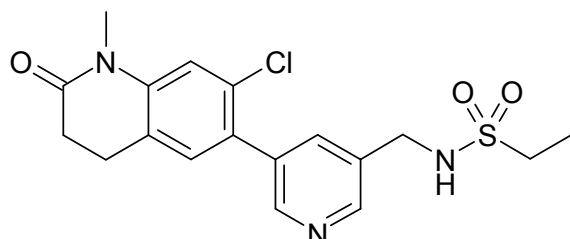
5 **[C] 6-{5-[(3-Etil-oxetán-3-ilamino)-metil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



A una solución bajo agitación de 6-(5-clorometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (190 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5,0 ml) se añadió K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmoles) y 3-etil-oxetán-3-ilamina (415 mg, 3,0 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto crudo que se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el
15 compuesto del título (35 mg, 17,2%) en forma de sólido amarillo pálido. EM:352,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

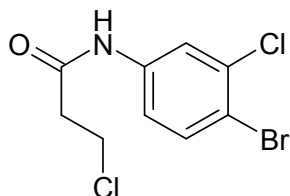
Ejemplo 207

[5-(7-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



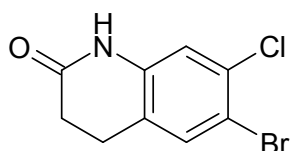
20

[A] N-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamide



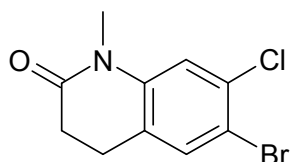
A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (6,0 g, 29,1 mmoles) y piridina (3,45 g, 43,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (5,53 g, 43,6 mmoles) gota a gota a 15°C. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y después con ácido hidrocórico (2 N, acuoso). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamide (8,20 g, rendimiento: 95%) se obtuvo en forma de aceite. EM:298,0 ($M+H^+$).

10 **[B] 6-Bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama dotado de una barra magnética de agitación con *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (1,0 g, 3,36 mmoles) y cloruro de aluminio (0,67 g, 5,04 mmoles). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 135~140°C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató lentamente con agua helada, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina secuencialmente y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante recristalización a partir de EtOAc (2 ml), proporcionando el compuesto del título (0,44 g, 50%) en forma de sólido. EM:260,0 ($M+H^+$).

[C] 6-Bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

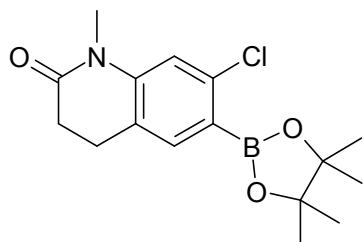


Se añadió terc-butóxido potásico (0,45 g, 4,0 mmoles) a una solución de 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,52 g, 2,0 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C. A

continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de añadir agua. Tras la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina en secuencia. A continuación, se
 5 secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando un producto crudo (0,49 g, 90%) en forma de sólido blanco. EM:274,0 (M+H⁺).

[D] 7-Cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

10

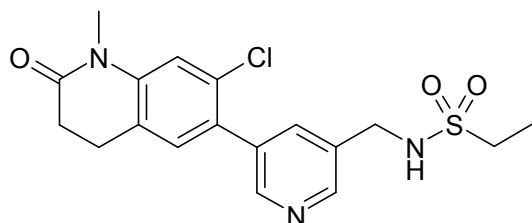


15

Una mezcla de 6-bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,1 g, 0,36 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,13 g, 0,55 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloro-paladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmoles) y acetato potásico (0,11 g, 1,08 mmoles) en dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a
 100°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano), proporcionando el compuesto del título (82 mg, 70%) en forma de sólido blanco. EM:322,1 (M+H⁺).

20

[E] [5-(7-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



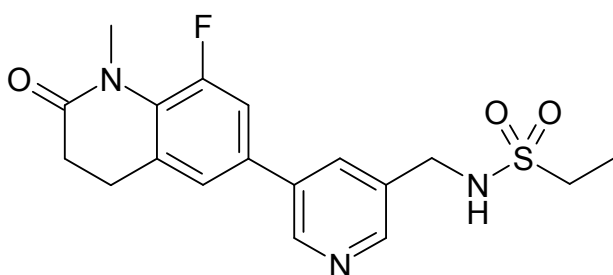
25

Una mezcla de 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (20 mg, 0,06 mmoles), ácido etanosulfónico (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida (intermediario A-11, 26 mg, 0,09 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,2 mg, 0,006 mmoles) y carbonato sódico (aq. 2 N,

0,06 ml) en DMF (1 ml) se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título (7,1 mg, 30%) en forma de sólido blanco. MS, 394,2 (M+H⁺).

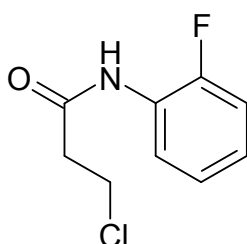
Ejemplo 208

[5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



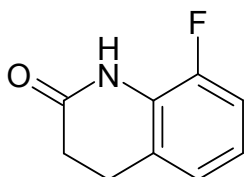
10

[A] 3-Cloro-N-(2-fluoro-fenil)-propionamida



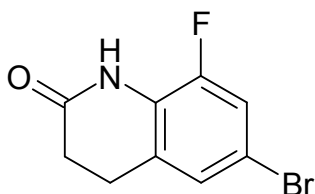
A una solución de 2-fluoroanilina (6,67 g, 60 mmoles) y piridina (5,21 g, 66 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (8,38 g, 66 mmoles) gota a gota a 15°C. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y después con ácido hidroclicórico (2 N, acuoso). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 90%) en forma de aceite. EM: 202,1 (M+H⁺).

20 **[B] 8-Fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



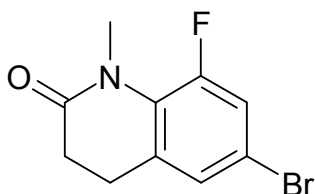
Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama dotado de una barra magnética de agitación con 3-cloro-N-(2-fluoro-fenil)-propionamida (5,33 g, 26,5 mmoles) y cloruro de aluminio (5,30 g, 39,7 mmoles). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 160°C durante 1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina secuencialmente y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante seguidamente se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano), proporcionando el compuesto del título (3,1 g, 70%) en forma de sólido. EM:166,0 (M+H⁺).

[C] 6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



A 0°C, se añadió gota a gota NBS (0,62 g, 3,5 mmoles) a una solución de 8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,52 g, 3,2 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de tratarla con agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,65 g, 85%) en forma de sólido blanco. EM:244,1 (M+H⁺).

[D] 6-Bromo-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

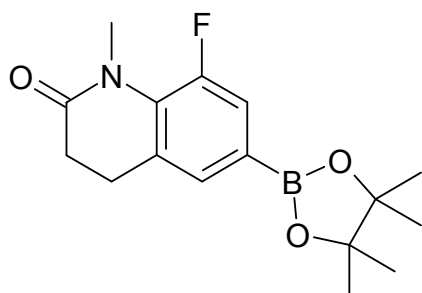


20

Se trató una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,21 g, 0,86 mmoles) en DMF (2 ml) con terc-butoxido potásico (0,19 g, 1,72 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir yoduro de

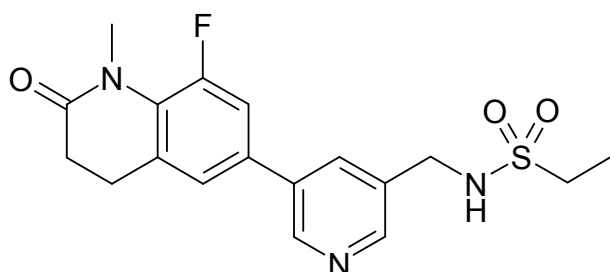
metilo (0,18 g, 1,29 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se agitó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y solución hipersalina secuencialmente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el solvente bajo presión reducida, se obtuvo el producto crudo (0,18 g, 80%) en forma de sólido blanco. EM:258,0 (M+H⁺).

[E] 8-Fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Una mezcla de 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,18 g, 0,36 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,25g, 1,05 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (28,6 mg, 0,035 mmoles) y acetato potásico (0,21 g, 2,1 mmoles) en dioxano (3 ml) se calentó en un horno microondas a 100°C durante 3 horas. Tras la dilución con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano), proporcionando el compuesto del título (0,15 g, 70%) en forma de sólido blanco. EM:306,2 (M+H⁺).

[F] [5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

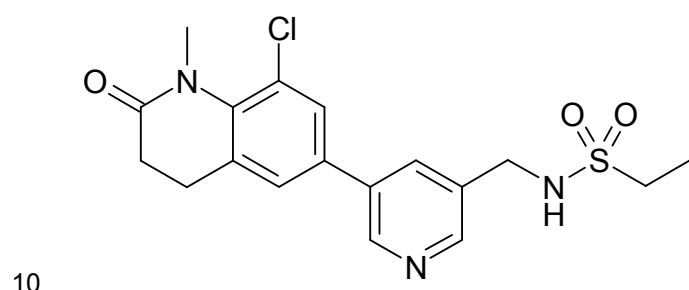


Una mezcla de 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (20 mg, 0,066 mmoles), ácido etanosulfónico (5-bromopiridín-3-ilmetil)-amida (intermediario A-11, 27,4 mg, 0,098 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,6 mg, 0,0066 mmoles) y solución aq. de carbonato

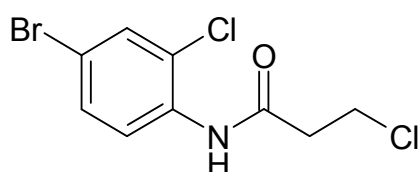
sódico (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante seguidamente se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título
5 (12,4 mg, 50%) en forma de sólido blanco. EM: 378,1 (M+H⁺).

Ejemplo 209

[5-(8-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

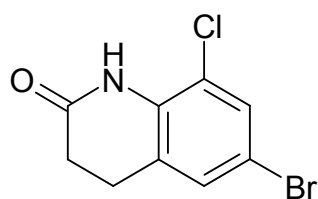


[A] N-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida



A una solución de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (32 g, 0,15 moles) y piridina (13,45 g, 0,17 moles) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (21,65 g, 0,17 moles) gota a gota a 15°C. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y después con ácido hidrocórico (2 N, acuoso). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 90%) en forma de sólido blanco.

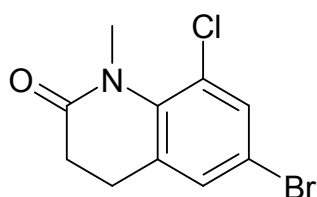
[B] 6-Bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama dotado con una barra magnética de agitación con N-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (29,7 g, 0,1 moles) y cloruro de aluminio (53,3 g, 0,4 moles). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 140°C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se

5 trató lentamente con agua helada, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina secuencialmente y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano), proporcionando el compuesto del título (7,0 g, 27%) en forma de sólido blanco.

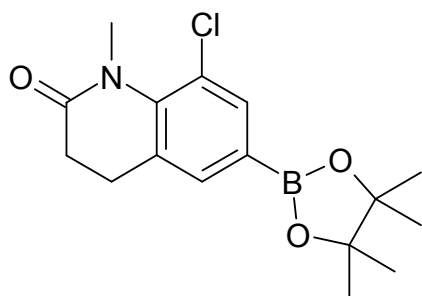
10 **[C] 6-Bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



Se trató una solución de 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (7,0 g, 26,9 mmoles) en DMF (100 ml) con terc-butóxido potásico (6,0 g, 53,8 mmoles) a 0°C en partes. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir

15 yoduro de metilo (5,0 g, 35,0 mmoles). Tras agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se agitó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y solución hipersalina secuencialmente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el solvente bajo presión reducida, se obtuvo el producto crudo (3,3 g, 45%) en forma de sólido blanco.

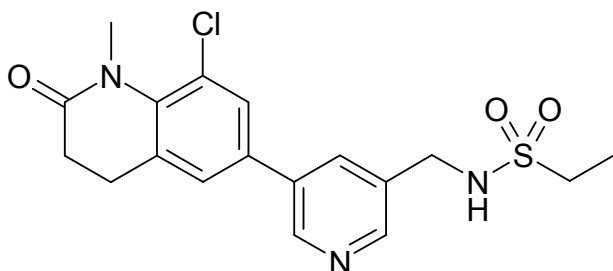
20 **[D] 8-Cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona**



Una mezcla de 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (0,23 g, 0,84 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,255 g, 1,01 mmoles), 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen-dicloropaladio (II) (30,7 mg, 0,04 mmoles) y acetato potásico (0,247 g, 2,52 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó en un horno microondas a 80°C durante la noche. Tras la dilución con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano), proporcionando el compuesto del título (0,17g, 63%) en forma de sólido blanco.

[E] [5-(8-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

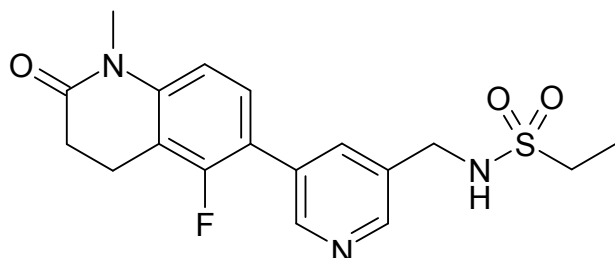


10

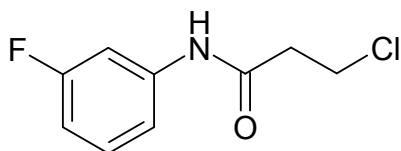
Bajo protección con argón, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg, 0,05 mmoles) seguido de solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (1 ml) a una solución de 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (160 mg, 0,5 mmoles) y (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11, 158 mg, 0,6 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción resultante seguidamente se calentó en un horno microondas a 110°C durante 45 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución aq. sat. de NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto crudo que se purificó seguidamente mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título (65 mg, 45%) en forma de sólido blanco. EM:394,1 (M+H⁺).

Ejemplo 210

[5-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

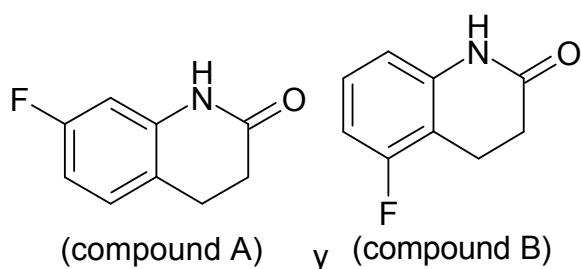


[A] 3-Cloro-N-(3-fluoro-fenil)-propionamida



A una solución de 3-fluoroanilina (10 ml, 104,02 mmoles) en DMC (100 ml) se añadió
 5 piridina (21 ml, 260,2 mmoles) y cloruro de 3-cloropropionilo (12 ml, 124,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta la desaparición de todas las materias primas, según el análisis de LC-MS. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío,
 10 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

[B] 7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (compuesto A) y 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (compuesto B)

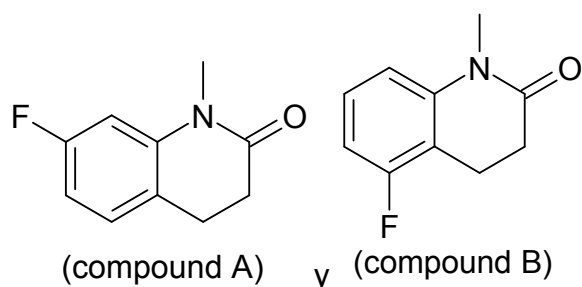


15 Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama dotado de una barra magnética de agitación con 3-cloro-N-(3-fluoro-fenil)-propionamida (10 g, 49,6 mmoles) y AlCl₃ (23,1 g, 173,6 mmoles). En un baño de aceite precalentado, se calentó el matraz a una temperatura de entre 120°C y 125°C durante 2 horas hasta que el LC-MS indicase que se había completado la reacción. Tras enfriar a temperatura ambiente, la
 20 mezcla se trató lentamente con agua helada. Tras la extracción con EtOAc, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, secuencialmente.

La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido blanco en forma de mezcla cruda de dos productos regioisoméricos (A:B) en una proporción de 5,3:1 (7,63 g, 93,2%).

[C] 7-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona and 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

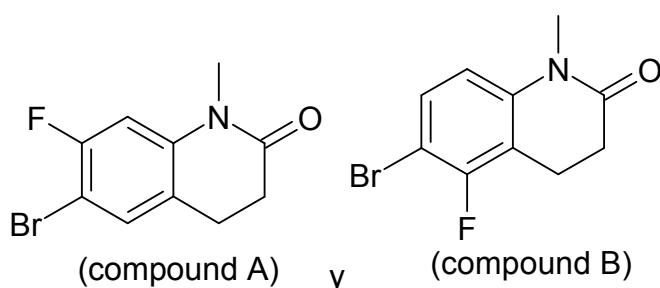
5



A una solución helada de una mezcla de 7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona y 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (16,5 g, 0,1 mol) en DMF (200 ml) se añadió terc-butoxido potásico (22,4 g, 0,2 moles) en 2 partes. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir MeI (25,4 g, 0,18 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la RT lentamente y se agitó a RT durante la noche. A continuación, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en 200 ml de HCl aq. 1 M. Tras la extracción con EtOAc (200 ml, 3x), las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando los compuestos crudos del título en forma de aceite (16,0 g, 89%). Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15

[D] 6-Bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona y 6-bromo-5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

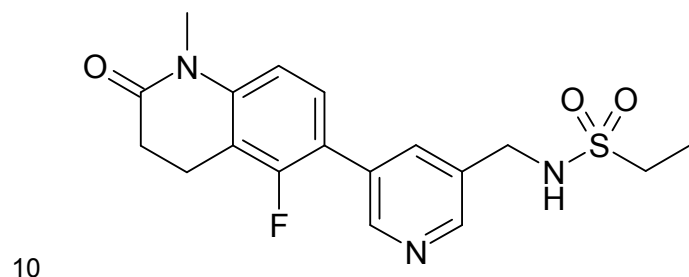


20

A una solución helada de la mezcla de 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona y 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (16,0 g, 89,4 mmol) en DMF (200 ml) se añadió NBS (16,0 g, 89,4 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se

calentó hasta la RT y se agitó durante 3 horas. En el momento en que la LC-MS indicó que se había completado la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en 500 ml de agua. A continuación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml, 3x). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se
 5 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto crudo del título (18,0 g, 78 %) en forma de aceite. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

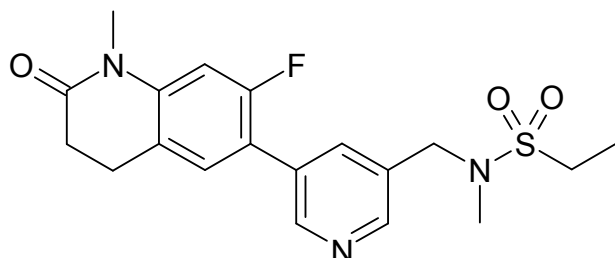
[E] [5-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación de los intermediarios A-1 [B], la mezcla de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona y 6-bromo-5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona se hizo reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato
 15 potásico y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ y el producto de reacción seguidamente se hizo reaccionar con (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11) análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45. El producto de reacción crudo se separó mediante HPLC preparativa, proporcionando [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-
 20 ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico (Ejemplo 16), así como el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM: 378,1 (M+H⁺).

Ejemplo 211

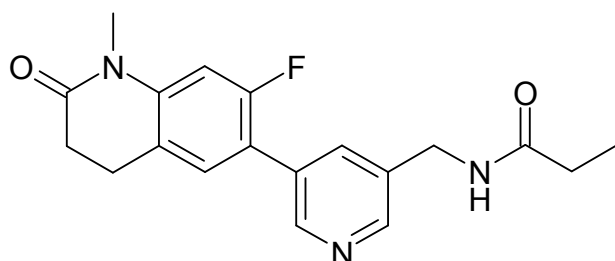
[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-
 25 **amida de ácido etanosulfónico**



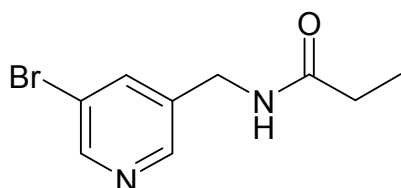
A una solución de [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico (Ejemplo 16, 0,15 g, 0,39 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió terc-butóxido potásico (67,2 mg, 0,60 mmoles) a 0°C. La mezcla
 5 resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir yoduro de metilo (84,6 mg, 0,6 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas seguidamente se lavaron con agua y solución hipersalina secuencialmente y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash
 10 (gel de sílice, metanol al 5% en diclorometano), proporcionando el compuesto del título (93 mg, 60%) en forma de sólido blanco. EM: 392,1 (M+H⁺).

Ejemplo 212

**N-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-
 15 propionamida**



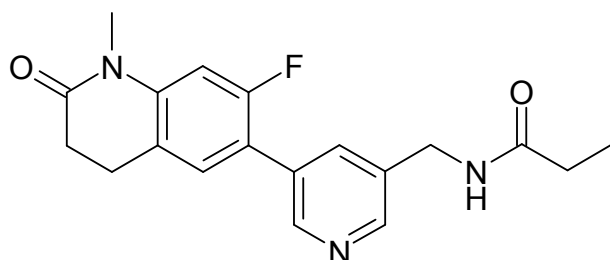
[A] N-(5-Bromo-piridín-3-ilmetil)-propionamida



A una solución de propionamida (146 mg, 2,0 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió
 20 NaH (61 mg, 2,4 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos

antes de la adición de 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermediario A-12 [A], 412 mg, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de agua. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánica agrupadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando el compuesto del título (400 mg, 82%) en forma de sólido.

[B] N-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida



10

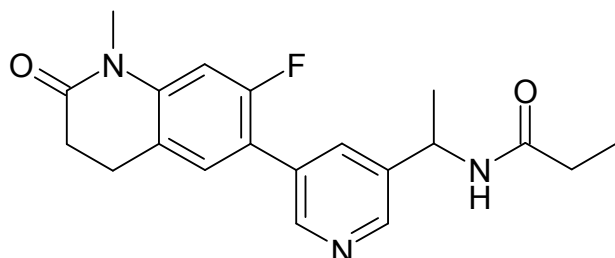
A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22, 168 mg, 0,55 mmoles), N-(5-bromo-piridín-3-ilmetil)-propionamida (122 mg, 0,5 mmoles) en DMF (3 ml), se purgó con argón durante 1 minuto, y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (38 mg, 0,054 mmoles) y Na₂CO₃ aq. 1 N (2,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó en un horno microondas a 110°C durante 45 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución aq. sat. de NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título (30 mg, 18%) en forma de sólido blanco. EM:342,1 (M+H⁺).

20

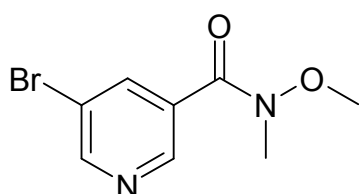
Ejemplo 213

(rac)-N-{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida

25

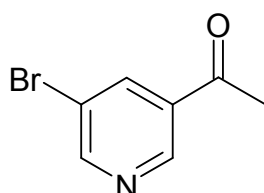


[A] 5-Bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida



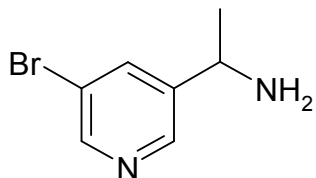
A una solución de ácido 5-bromo-nicotínico (2,02 g, 10 mmoles) y O,N-dimetil-
 5 hidroxilamina (670 mg, 11 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió HOBt (400 mg, 0,3
 mmoles), EDCI (2,09 g, 11 mmoles) y Et₃N (1,11 g, 11 mmoles). La mezcla resultante
 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de
 reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina,
 se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se
 10 purificó mediante cromatografía flash, proporcionando el compuesto del título (2,08 g,
 85%) en forma de sólido.

[B] 1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etanona



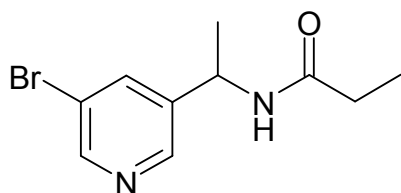
A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (2,08 g, 8,5 mmoles) en
 15 THF (20 ml) se añadió MeMgBr (1,52 g, 12,75 mmoles) a -78°C. Tras la adición, la
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de
 refrescarla con agua. Tras la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con
 solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al
 vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash,
 20 proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 88%).

[C] (rac)-1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etilamina



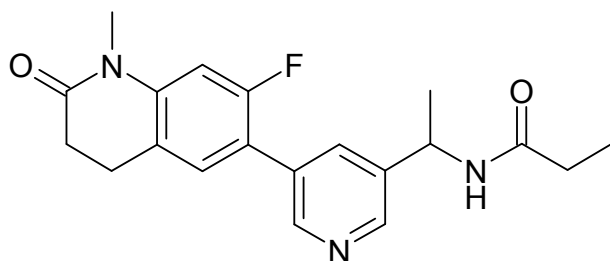
A una solución de 1-(5-bromo-piridín-3-il)-etanona (400 mg, 2 mmoles) en amonio metanólico (10 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ (1,14 g, 4 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Tras enfriar a 0°C , se
 5 añadió NaBH_4 en la mezcla y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior.

10 **[D] (rac)-N-[1-(5-Bromo-piridín-3-il)-etil]-propionamida**



A 0°C , se añadió gota a gota cloruro de propionilo (138 mg, 1,5 mmoles) a una solución de (rac)-1-(5-bromo-piridín-3-il)-etilamina (201 mg, 1 mmol) y Et_3N (153 mg, 1,5 mmoles) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 15 durante 1 hora antes de la concentración a sequedad. El residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, proporcionando el compuesto del título (200 mg, 78%).

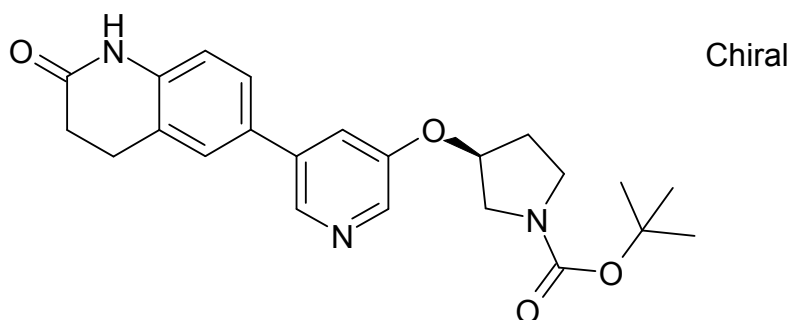
20 **[E] (rac)-N-{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida**



A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22, 168 mg, 0,55 mmoles) y (rac)-N-[1-(5-bromo-piridín-3-il)-etil]-propionamida (125 mg, 0,5 mmoles) en DMF (3 ml), se purgó con argón durante 1 minuto, y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (38 mg, 0,054 mmoles) y Na₂CO₃ aq. 1 N (2,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó en un horno microondas a 100°C durante 45 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución aq. sat. de NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título (35 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM:356,3 (M+H⁺).

Ejemplo 214

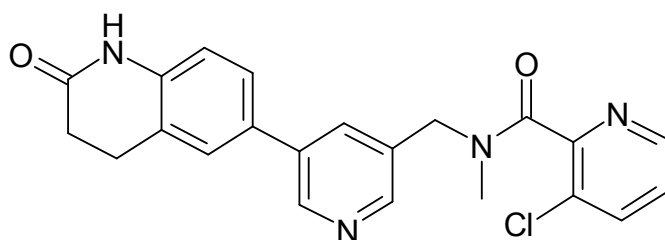
15 ***Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico***



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (intermediario A-34) con terc-butil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (intermediario A-29), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo gris oscuro. EM:410,6 (M+H⁺).

Ejemplo 215

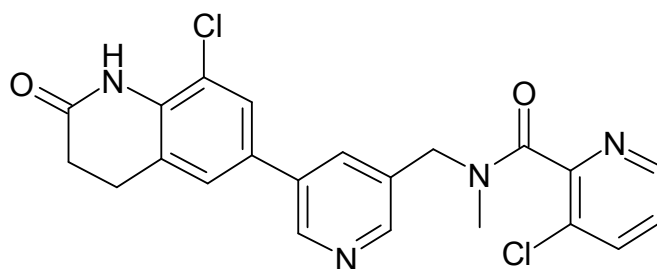
[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (intermediario A-34) con N-((5-bromopiridín-3-il)metil)-3-cloro-N-metilpicolinamida (intermediario A-57), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo marrón pálido. EM:407,5 (M+H⁺).

Ejemplo 216

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de

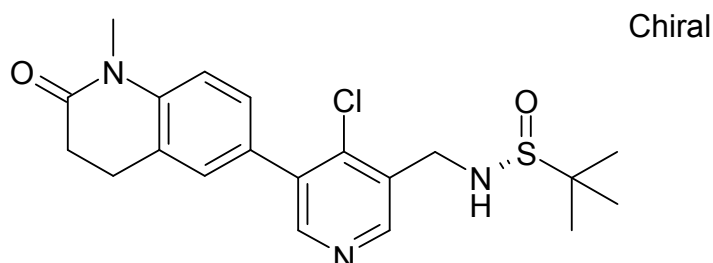


ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 203, se hizo reaccionar metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 215) con N-cloro-succinimida, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM:441,5 (M+H⁺).

Ejemplo 217

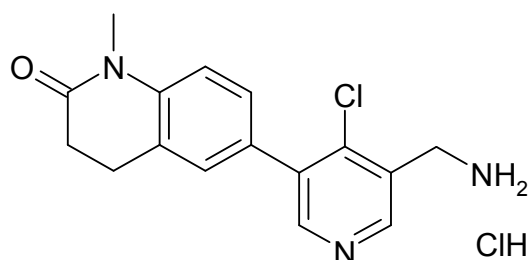
[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) con (R)-N-((5-bromo-4-cloropiridín-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (intermediario A-58), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido naranja. EM:406,4 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 218**

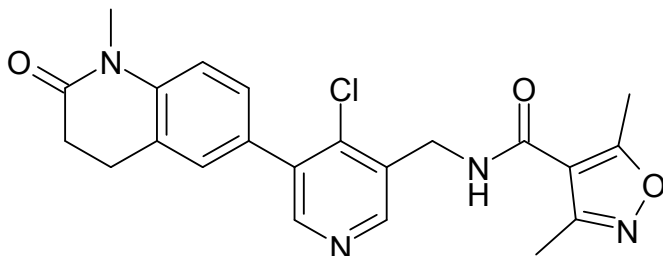
Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 217) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:302,4 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 219**

[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

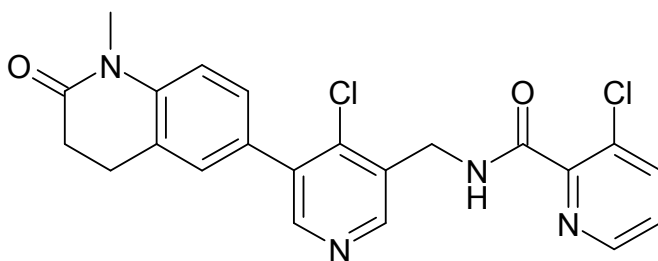


A una solución de hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 218, 0,05 g, 0,148 mmoles) en DMF seco (1 ml) se añadió EDCI (0,034 g, 0,077 mmoles), hidroxibenzotriazol (0,017 g, 0,077 mmoles), base de Hünig (0,057 g, 0,443 mmoles) y ácido 3,5-metoxi-isoxazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,148 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 5% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,03 g, 48%) en forma de un sólido incoloro. EM:425,4 (M+H⁺).

15

Ejemplo 220

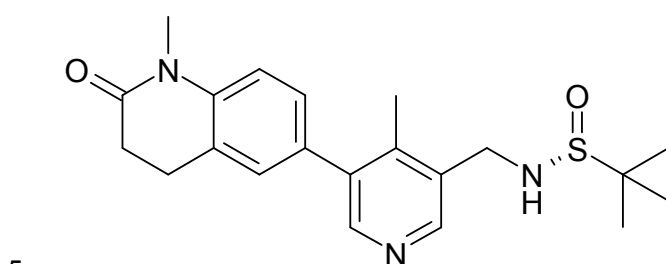
[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



20 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 218) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:441,3 (M+H⁺).

Ejemplo 221

[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

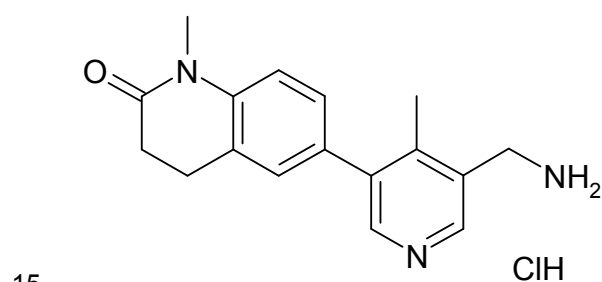


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) con (5-bromo-4-metilpiridín-3-ilmetil)-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-59), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:386,5 (M+H⁺).

10

Ejemplo 222

Hidrocloreuro de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

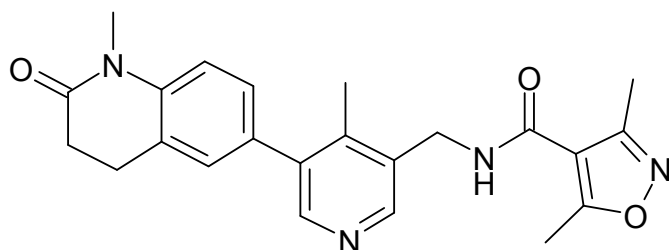


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 221) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:282,5 (M+H⁺).

20

Ejemplo 223

[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

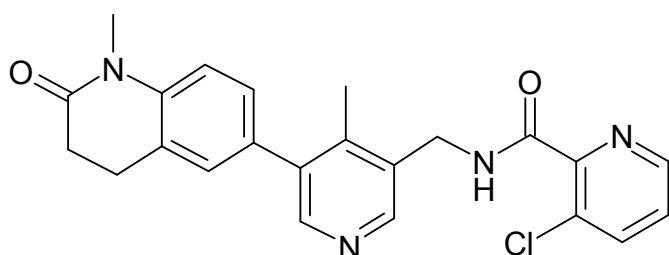


- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreto de 6-(5-aminometil-4-metilpiridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 222) con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:405,5 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 224

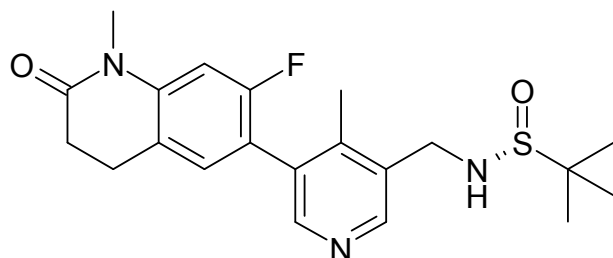
[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreto de 6-(5-aminometil-4-metilpiridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 222) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:421,5 ($M+H^+$).

20 **Ejemplo 225**

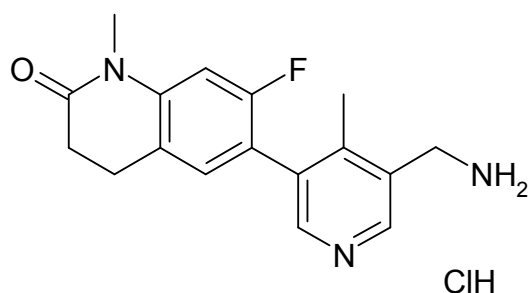
[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) con (5-bromo-4-metilpiridín-3-ilmetil)-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-59), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo marrón. EM:404,5 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 226**

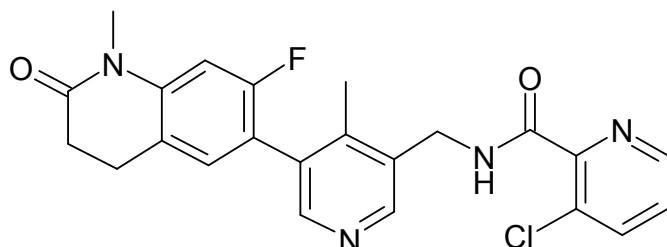
Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metilpiridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 225) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM:300,5 ($M+H^+$).

20 **Ejemplo 227**

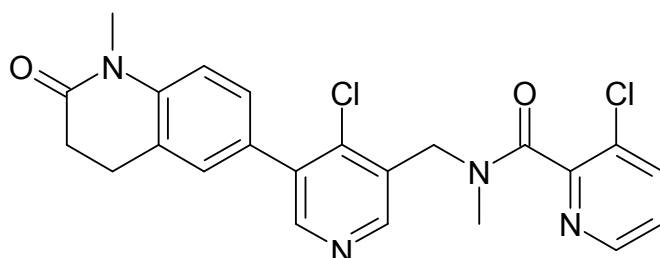
[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreto de 6-(5-aminometil-4-metilpiridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 226) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:439,4 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 228**

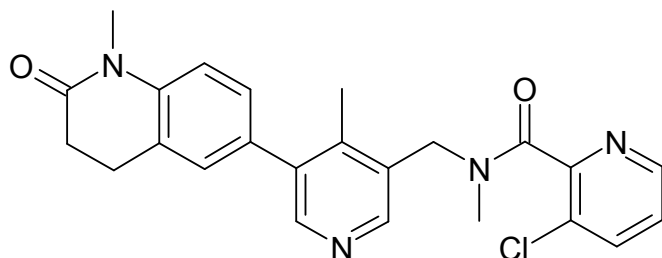
[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 195, se hizo reaccionar [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 220) con hidruro sódico y yoduro de metilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:455,1 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 229**

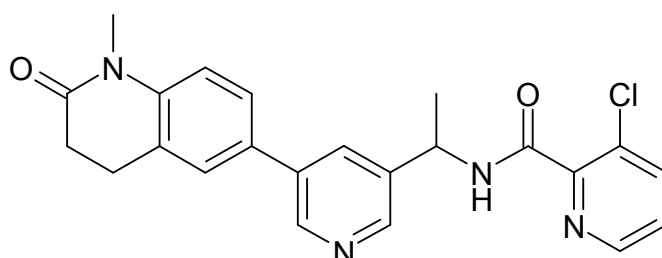
Metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 195, se hizo reaccionar [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 224) con hidruro sódico y yoduro de metilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo marrón pálido. EM:435,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 230

10 **{(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico**

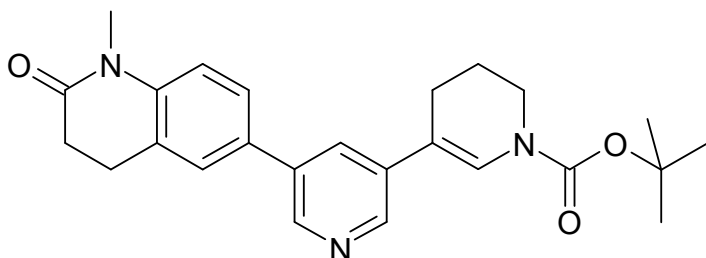


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 74, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 65) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:421,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 231

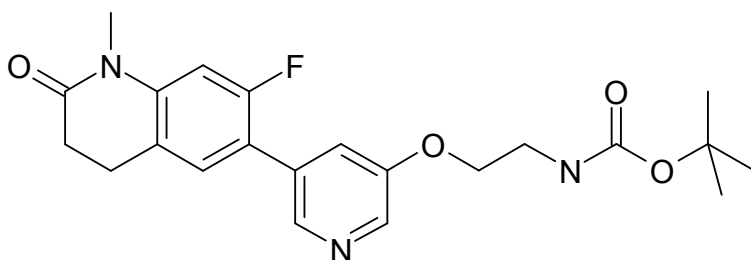
Terc-butilo éster de ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-5,6-dihidro-4H-[3,3']bipiridinil-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 6-(5-bromo-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (preparada a partir de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) y 3,5-dibromopiridina, también siguiendo un procedimiento como el utilizado para la preparación del Ejemplo 45) con terc-butil éster de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:420,5 (M+H⁺).

Ejemplo 232

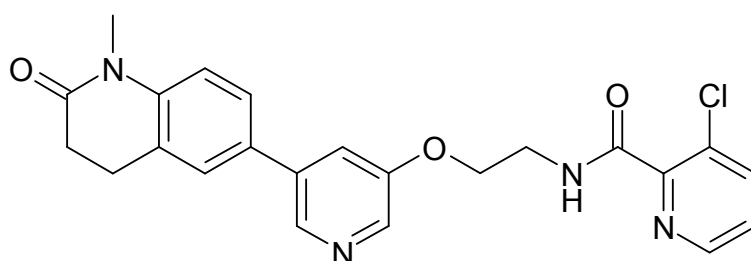
Terc-butil éster de ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) con terc-butil éster de ácido [2-(5-bromo-piridín-3-iloxi)-etil]-carbámico (intermediario A-7), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido ceroso amarillo. EM:416,4 (M+H⁺).

Ejemplo 233

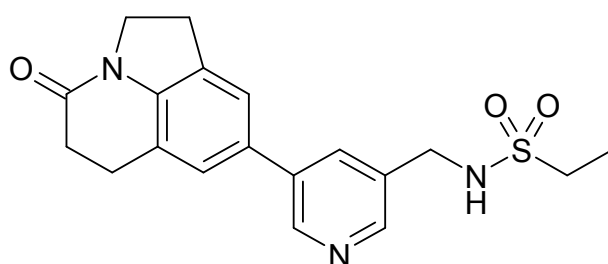
{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-Il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 42) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma aceite viscoso amarillo pálido. EM:437,4 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 234**

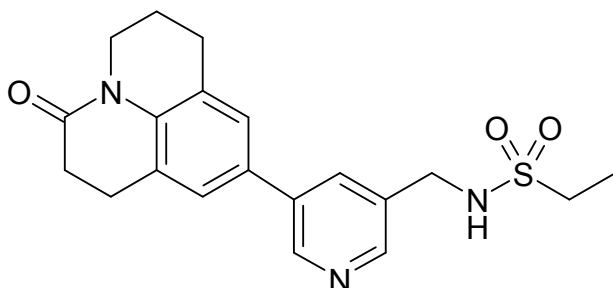
[5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



- Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinó 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolín-4(2H)-ona con (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:372,2 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 235**

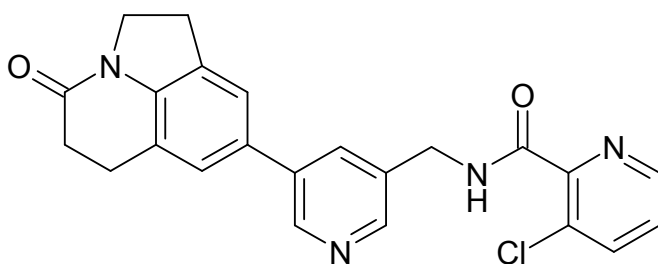
**[5-(3-Oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolín-9-il)-piridín-3-ilmetil]-
amida de ácido etanosulfónico**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se
 5 combinó 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1,2,6,7-tetrahidropirido[3,2,1-
 ij]quinolín-3(5*H*)-ona (preparado a partir de 9-bromo-1,2,6,7-tetrahidropirido[3,2,1-
 ij]quinolín-3(5*H*)-ona y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
 análogamente al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-1 [B])
 con (5-bromo-piridín-3-ilmetil) de ácido etanosulfónico (intermediario A-11),
 10 proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo
 blanquecino. EM:386,2 (M+H⁺).

Ejemplo 236

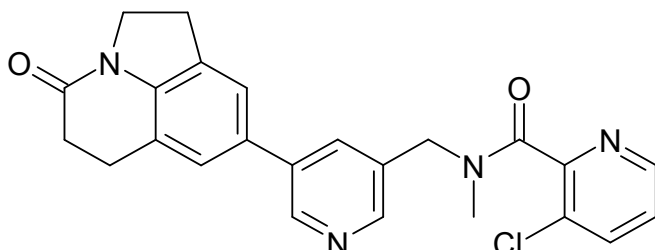
**[5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-
 15 amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se
 combinó 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2,1-
 ij]quinolín-4(2*H*)-ona con N-((5-bromopiridín-3-il)metil)-3-cloropicolinamida
 20 (intermediario A-56), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido
 blanquecino. EM:419,3 (M+H⁺).

Ejemplo 237

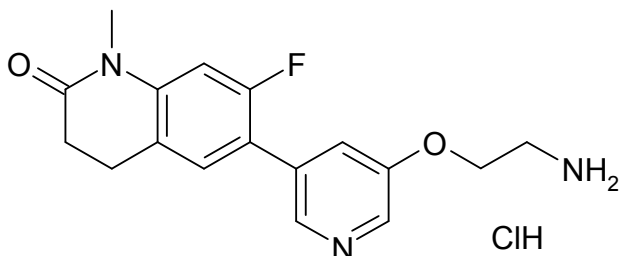
Metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 195, la N-metilación de [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico (Ejemplo 236) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM:433,4 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 238**

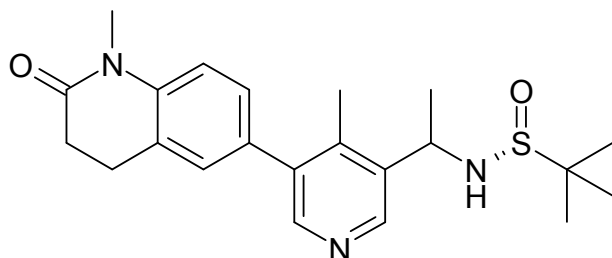
Hidrocloruro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de terc-butyl éster de ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico (Ejemplo 232) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM:316,5 (M+H⁺).

Ejemplo 239

- 20 **{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico**

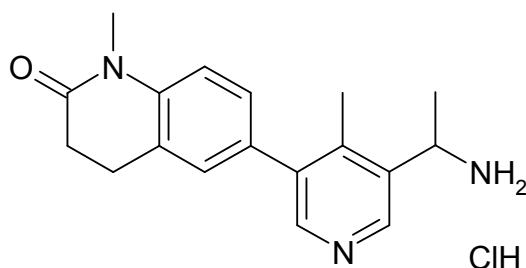


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la reacción de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metilpiridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-60) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amorfo marrón oscuro. EM:400,5 (M+H⁺).

Ejemplo 240

Hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona

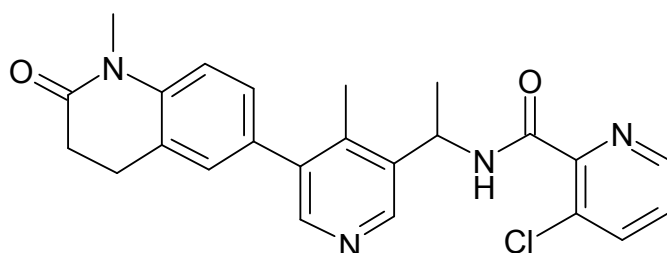


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 239) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM:296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 241

{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico

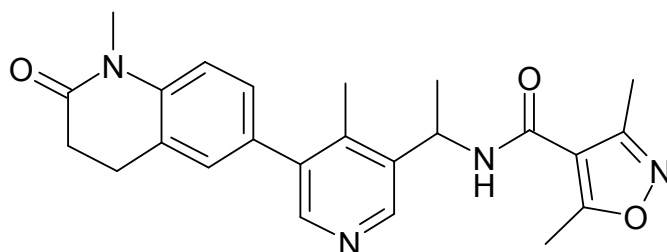


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 240) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:435,6 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 242**

{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

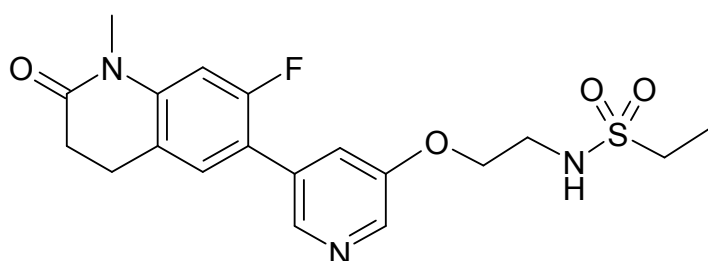


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 240) con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:419,6 (M+H⁺).

Ejemplo 243

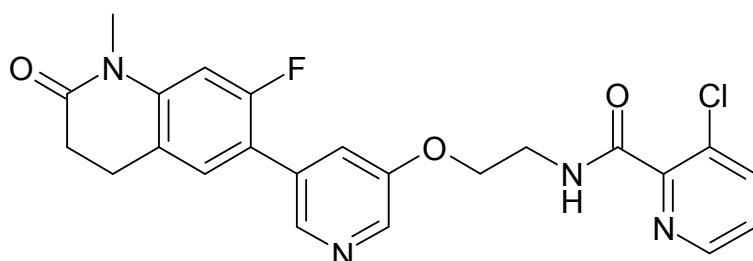
{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 38, hidrocloreuro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 238) y cloruro de etanosulfonilo proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido amorfo naranja. EM:408,4 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 244**

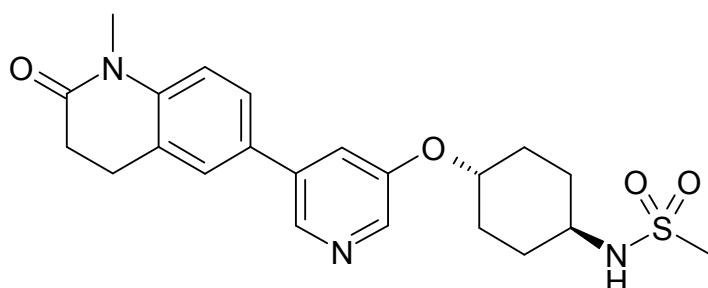
{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 238) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:455,3 ($M+H^+$).

20 **Ejemplo 245**

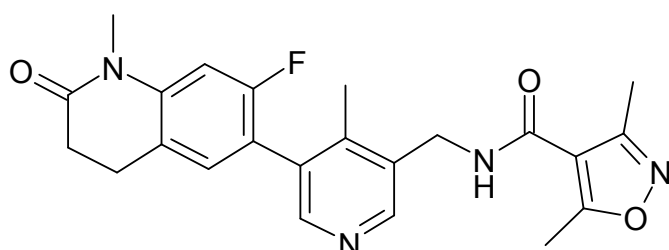
***N*-{((*trans*)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-metanosulfonamida**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 38, 5 hidrocloreuro de 6-[5-((*trans*)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 71) y cloruro de metanosulfonilo proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:430,4 (M+H⁺).

Ejemplo 246

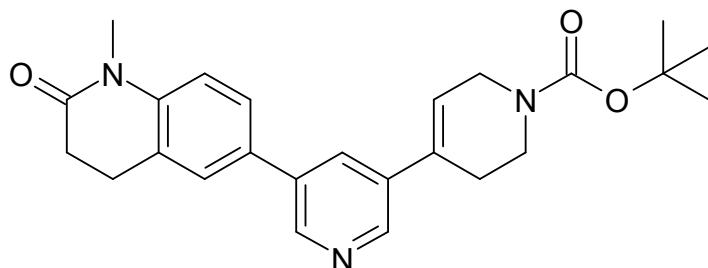
10 **[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreuro de 6-(5-aminometil-4-metilpiridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4- 15 dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 226) con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:423,6 (M+H⁺).

Ejemplo 247

***Terc-butil* éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'- 20 dihidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

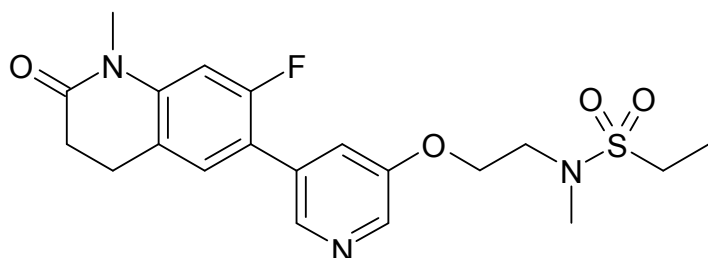


Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, se combinaron 6-(5-bromo-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (preparada a partir de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) y 3,5-dibromopiridina, también siguiendo un procedimiento como el utilizado para la preparación del Ejemplo 45) con terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:420,5 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 248

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico

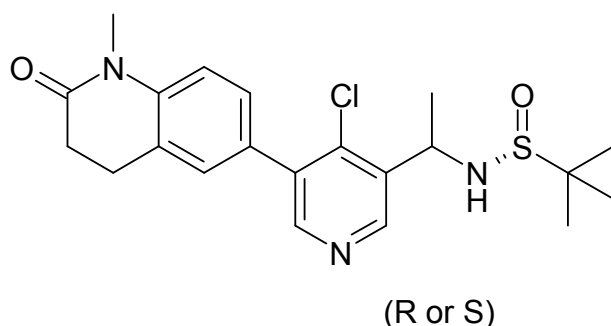


15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 195, se hizo reaccionar {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico (Ejemplo 243) con hidruro sódico y yoduro de metilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo naranja. EM:422,4 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 249

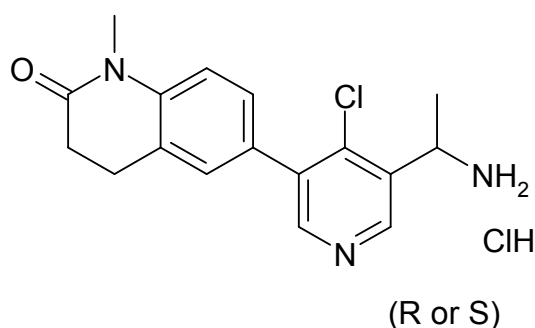
{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la
 5 reacción de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-cloro-piridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-61) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:420,4 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 250**

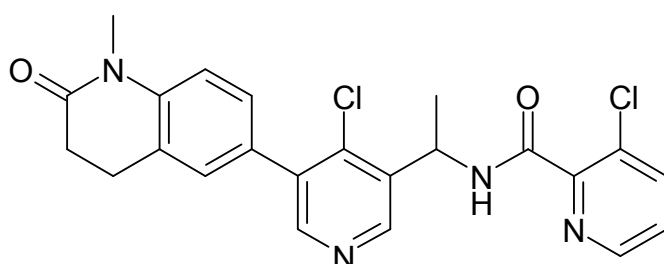
Hidrocloruro de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la
 15 reacción de {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 249) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. EM:316,4 (M+H⁺).

Ejemplo 251

{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico



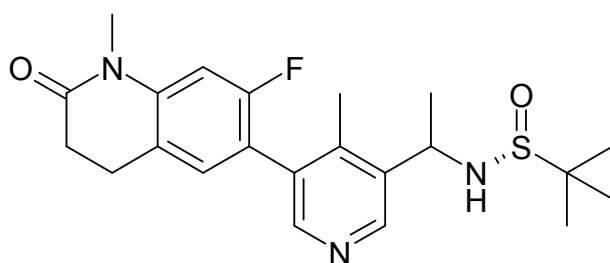
(R or S)

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreto de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-4-cloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 250) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:455,5 (M+H⁺).

10

Ejemplo 252

{(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

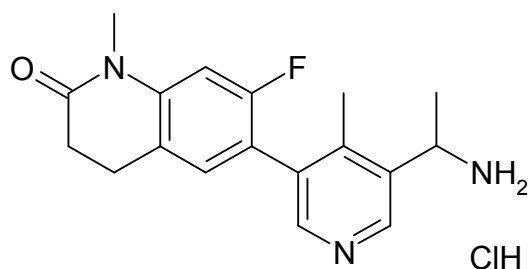


(R or S)

- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45, la reacción de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (intermediario A-22) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metilpiridín-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario A-60) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo. EM:418,5 (M+H⁺).

Ejemplo 253

Hidrocloreto de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona

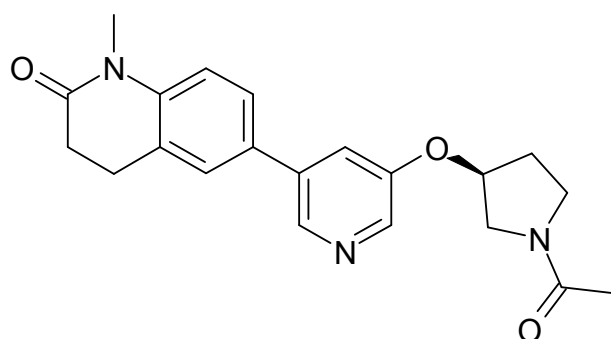


5 (R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, la reacción de {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 252) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol proporcionó el compuesto del título
10 en forma de sólido marrón pálido. EM:314,5 (M+H⁺).

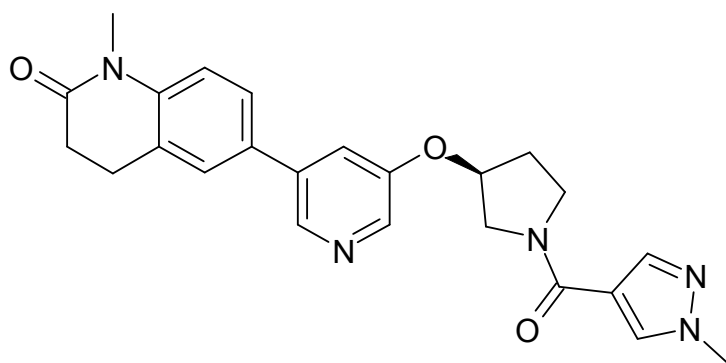
Ejemplo 254

6-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona



15

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (Ejemplo 60) con cloruro de acetilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:366,4 (M+H⁺).

Ejemplo 255**1-Metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-pirrolidín-3-iloxi]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona**

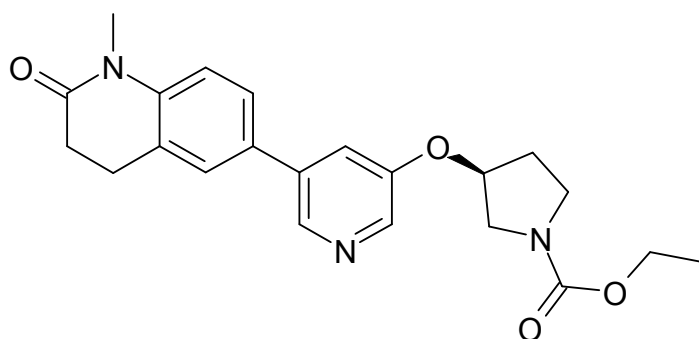
5

A una solución de hidrocloreuro de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (0,04 g, 0,111 mmoles, Ejemplo 60), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,167 mmoles) y base de Hunig (0,036 g, 0,278 mmoles) en EtOAc (2 ml) se añadió solución de anhídrido de ácido propilofosfónico (trímero cíclico) (al 50% en EtOAc, 0,177 ml, 0,25 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de MeOH-DCM, proporcionando el compuesto del título (0,036 g, 75,1%) en forma de un sólido amorfo incoloro. EM:432,4 (M+H⁺).

15

Ejemplo 256**Etil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico**

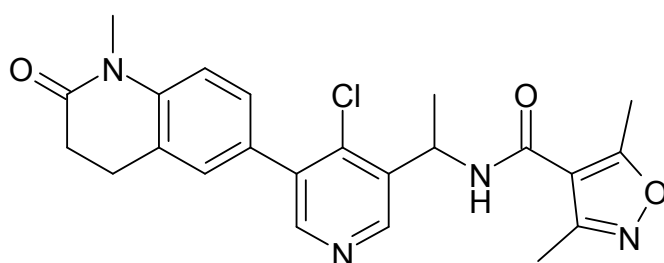
20



Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 60) con etil éster de ácido clorofórmico, proporcionando el
5 compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido. EM:396,5 (M+H⁺).

Ejemplo 257

{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



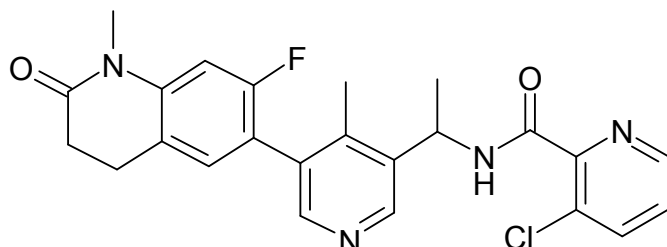
(R or S)

10

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreto de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-4-cloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 250) con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo blanquecino.
15 EM:439,4 (M+H⁺).

Ejemplo 258

{(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico

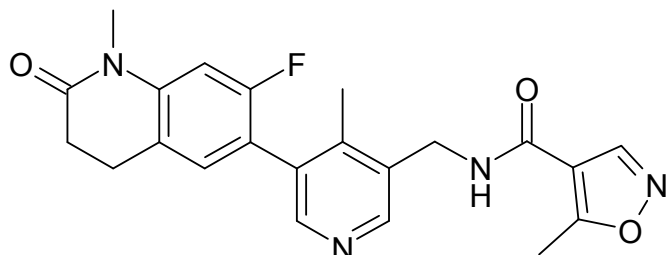


(R or S)

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 75, se combinó hidrocloreuro de 6-[5-((R o S)-1-aminometil)-4-metil-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 253) con ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:453,4 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 259**

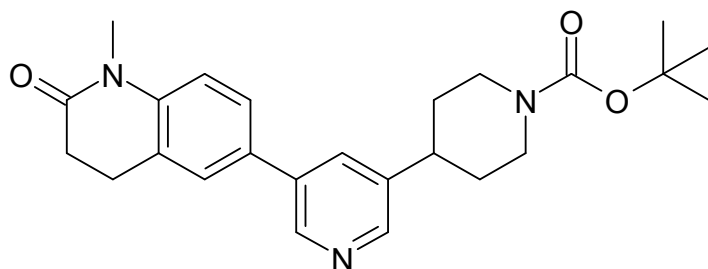
[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreuro de 6-(5-aminometil-4-metilpiridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 226) con ácido 5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:409,6 ($M+H^+$).

20 **Ejemplo 260**

***Terc-butil* éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

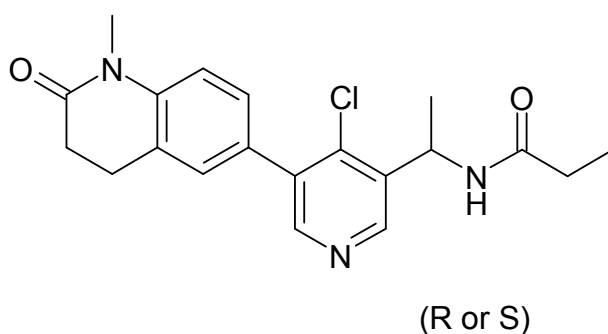


Se hizo pasar el *terc-butil* éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (Ejemplo 247, 0,128 g, 0,305 mmoles) en MeOH (50 ml) por el cubo H durante 2 horas (caudal: 0,5 ml/minuto; temperatura: 60 °C; catalizador: Pd al 10%/C (THS 01111); modo "full hydrogen"). La solución resultante se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,106 g, 74%) en forma de sólido amorfo amarillo. EM:422,5 (M+H⁺).

10

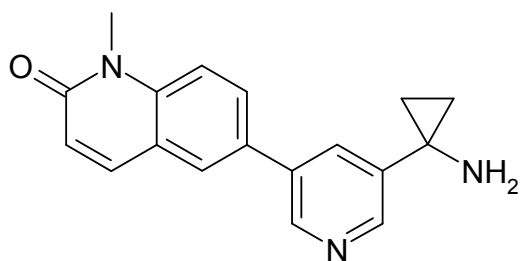
Ejemplo 261

N-((R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida



15 Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrocloreto de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 250) con cloruro de propionilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:372,5 (M+H⁺).

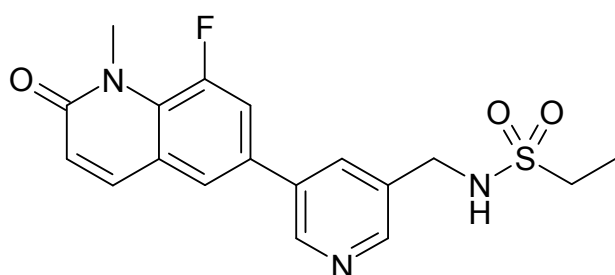
20 **Ejemplo 262**

6-[5-(1-Amino-ciclopropil)-piridín-3-il]-1-metil-1*H*-quinolín-2-ona

A una solución de ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)piridín-3-il)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 59 [C], 0,3 g, 0,931 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadió TEA (0,141 g, 1,4 mmoles) y difenilfosforilazida (0,384 g, 1,4 mmoles) y después la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió el residuo en THF (30 ml) y la solución se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió una solución de KOtBu (0,627 g, 5,58 mmoles) en THF (13 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente 0% a 10% de MeOH-DCM, proporcionando un sólido amorfo amarillo (0,104 g). A continuación, dicho material se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05%), proporcionando el compuesto del título (0,02 g, 7%) en forma de sólido amorfo incoloro. EM:292,3 (M+H⁺).

Ejemplo 263

[5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

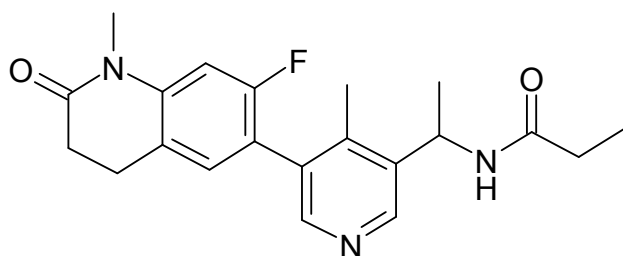


Una mezcla de 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolín-2-ona (Ejemplo 208 [E], 20 mg, 0,066 mmoles), (5-bromo-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (intermediario A-11, 27,4 mg, 0,098

mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,6 mg, 0,0066 mmoles) y solución acuosa de carbonato sódico (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 minutos. Tras la dilución de la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante HPLC-prep., proporcionando el compuesto del título (2,5 mg, 10%) en forma de sólido blanco. EM:376,3 (M+H⁺).

Ejemplo 264

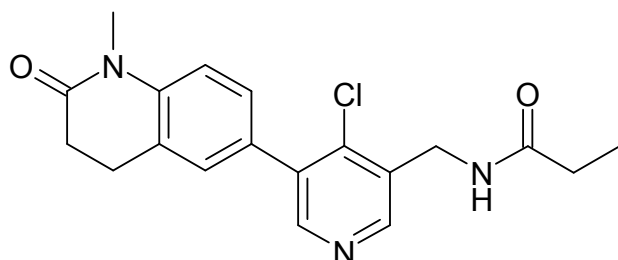
10 **N-[(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil]-propionamida**



Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrócloruro de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 253) con cloruro de propionilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:370,6 (M+H⁺).

Ejemplo 265

20 **N-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida**

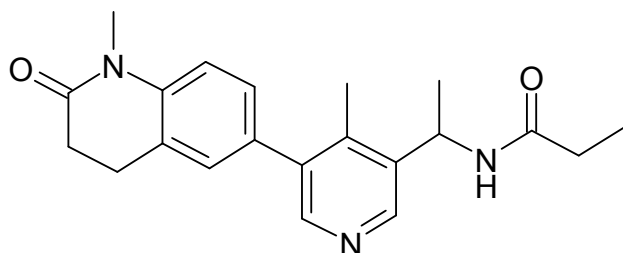


Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrocloreto de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 218) con cloruro de propionilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM:358,4 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 266

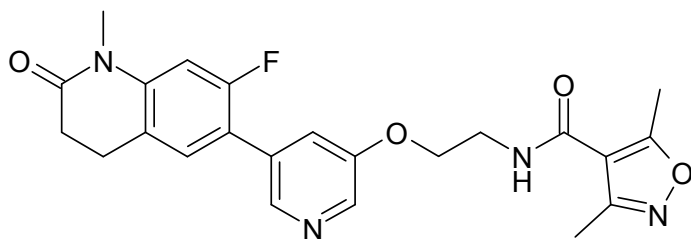
N-((R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil)-propionamida



- 10 Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 76, se hizo reaccionar hidrocloreto de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 240) con cloruro de propionilo, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amorfo incoloro. EM:352,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 267

- 15 **{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



- Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 219, se combinó hidrocloreto de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona (Ejemplo 238) con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM:439,4 ($M+H^+$).

20

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse de una manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

<u>En cada tableta</u>		
5	Ingrediente activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
10		425 mg

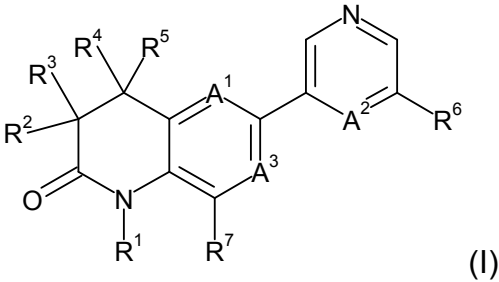
Ejemplo B

Un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse de una manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

<u>En cada cápsula</u>		
	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
20	Lactosa	95,0 mg
	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

- 5 R^1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^2 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^3 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^4 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 10 o R^3 y R^4 conjuntamente con los átoos de carbono a los que se encuentran
 unidos forman un doble enlace;
- R^5 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^6 es H o R^8 , en el que, en el caso de que R^6 sea H, por lo menos uno de A^1 y
 A^3 es N;
- R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 15 o R^1 y R^7 conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se
 encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres
 sustituyentes seleccionados independientemente de entre H, alquilo,
 haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 20 R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;
- R^9 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{10} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{11} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{11} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos forman un doble enlace;

R^{12} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

5 o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

R^{13} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{14} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$;

10 R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo;

R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en la que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en la que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que, en el caso de

15

20

25

30

que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1;

o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en la que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

R^{17} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en la que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquiloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en la que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de

nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R^{19} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

5 A^1 es CR^{20} o N;

A^2 es CR^{21} o N;

A^3 es CR^{22} o N;

R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

10 R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquiloalquilo, halocicloalquiloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquiloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquiloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilocarbonilamino, cicloalquilocarbonilamino, alquilocarbonilaminoalquilo y cicloalquilocarbonilaminoalquilo, en la que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquiloalquilo, alquilocicloalquiloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; en la que, en el caso de que m sea cero y R^9 y R^{15} , o R^{11} y R^{15} o R^{13} y R^{15} o R^{15} y R^{16} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos formen un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, por lo menos uno de R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{16} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, en la que

15

20

25

30

amino sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en la que R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

5 m es cero ó 1, en el que, en el caso de que m sea 1, la suma de n y p es 2, 3 ó 4;

n es cero, 1 ó 2;

p es cero, 1 ó 2;

q es cero, 1 ó 2;

10 r es cero, 1 ó 2, en el que, en el caso de que m sea cero, r es cero;

t es cero, 1 ó 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

15 R^2 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^3 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^5 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20 R^6 es H o R^8 , en el que, en el caso de que R^6 sea H, por lo menos uno de A^1 y A^3 es N;

R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

25 R^9 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{10} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{11} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{12} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran
5 unidos forman un cicloalquilo;

R^{13} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{14} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$;

R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo,
10 haloalcoxialquilo or hidroxialquilo;

R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo
sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo,
heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, -
15 $C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido,
heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a
tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo,
hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo,
alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo,
20 cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi,
alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo,
alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo,
tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo
sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino,
25 cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y
cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo
sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de
nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente
de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo,
30 alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en el que, en el caso de

que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1;

5 o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

10 o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

R^{17} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20 R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquiloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de

nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R^{19} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

5 A^1 es CR^{20} o N;

A^2 es CR^{21} o N;

A^3 es CR^{22} o N;

R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

10 R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; en el que, en el caso de que m sea cero, por lo menos uno de entre R^{23} , R^{24} y R^{25} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, en el que amino sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos;

15

20

25

30

- m es cero ó 1, en el que, en el caso de que m sea 1, la suma de n y p es 2, 3 ó 4;
- n es cero, 1 ó 2;
- p es cero, 1 ó 2;
- 5 q es cero, 1 ó 2;
- r es cero, 1 ó 2, en el que, en el caso de que m sea cero, r es cero;
- t es cero, 1 ó 2;
- o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- 10 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es H o alquilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es alquilo.
- 15 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es metilo.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 es H.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- 20 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es H.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^4 es H o alquilo.
- 25 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^4 es H.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^5 es H o alquilo.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^5 es H.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^6 es R^8 .
- 5 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^7 es H.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 15, en el que R^1 y R^7 conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se
10 encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R^8 es - $O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.
- 15 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R^9 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R^9 es H, alquilo o cicloalquilo.
22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R^9 es H o
20 alquilo.
23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R^9 es H.
24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R^{10} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- 25 25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R^{10} es H o alquilo.
26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que R^{10} es H.
27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que R^{11} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que R^{11} es H.
29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R^{10} y R^{11} , conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un doble enlace.
- 5 30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R^{12} es H.
31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que R^{11} y R^{12} , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman un cicloalquilo
32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que R^{13} es H.
- 10 33. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que R^{14} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en el que R^{14} es H.
35. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, 27, 28 y 30 a 32, en el que R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$.
- 15 36. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo.
37. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que R^{15} es H, alquilo o alcoxialquilo.
- 20 38. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que R^{15} es H o alquilo.
39. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que R^{15} es H.
40. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y 25 a 35, en el que R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se encuentra sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} .
- 25 41. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo,

- haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ or $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, substituted amino, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de p y q es de por lo menos 1.
42. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} es H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.
43. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.
44. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en el que R^{16} es H, hidroxialquilo o fenilalquilo, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.
45. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que R^{16} es hidroxialquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$.

46. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, en el que R^{16} es H, hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo, en el que, en el caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H, la suma de n, p y q es de por lo menos 1.
- 5 47. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en el que R^{16} es hidroxialquilo o $S(O)_2R^{18}$.
48. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45, en el que R^{16} es hidroxialquilo.
49. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que R^{16} es hidroxietilo.
- 10 50. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, 45 y 47, en el que R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$.
51. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43 y 45, en el que R^{16} es $-C(O)R^{18}$.
- 15 52. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos forman un heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido se sustituyen con R^{23} , R^{24} y R^{25} .
- 20 53. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 52, en el que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.
- 25 54. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, 53 y 54, en el que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido se sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxialquilo y oxo.
- 30 55. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 53 a 54, en el que el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de

nitrógeno al que se encuentran unidos se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo, isotiazolidinilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo.

56. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 53 a 55, en el que
5 el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanilo.
57. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 53 a 56, en el que
10 R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidín-1-ilo, 2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilo o isotiazolidinilo sustituidos en el átomo de azufre con dos oxo.
58. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 53 a 57, en el que
 R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidín-1-ilo ó 2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilo.
- 15 59. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, 50 y 51, en el que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados
20 independientemente de entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halógeno.
60. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51 y 59, en el que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heterocicloalquilo sustituido con uno a tres alcoxi.
- 25 61. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51, 59 y 60, en el que R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heterocicloalquilo sustituido con uno a tres alcoxi.
62. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51, 59 a 61, en el que R^{18} es alquilo o heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes
30 seleccionados independientemente de entre alquilo y halógeno.

63. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51, 59 a 62, en el que R^{18} es heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo y halógeno.
- 5 64. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51, 59 a 63, en el que R^{18} es alquilo.
65. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 50, 51, 59 a 64, en el que R^{18} es etilo.
66. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en el que A^1 es CR^{20} .
- 10 67. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en el que A^2 es CR^{21} .
68. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, en el que A^3 es CR^{22} .
69. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, en el que R^{20} es H o halógeno.
- 15 70. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, en el que R^{20} es H.
71. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 70, en el que R^{21} es H, alquilo o halógeno.
72. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 71, en el que R^{21} es H o alquilo.
- 20 73. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72, en el que R^{21} es H.
74. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, en el que R^{22} es H o halógeno.
75. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 74, en el que R^{22} es H.
- 25 76. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75, en el que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcocarbonilo, oxo,

triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.

77. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 76, en el que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcóxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que el aminoalquilo sustituido se sustituye en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.
78. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 77, en el que R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, hidroxialquilo y oxo.
79. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 78, en el que por lo menos uno de entre R^{23} , R^{24} y R^{25} no es hidrógeno.
80. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, 67, 68 y 71 a 79, en el que A^1 es N.
81. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, 68, 70 y 74 a 80, en el que A^2 es N.
82. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, 69 a 73 y 76 a, en el que A^3 es N.
83. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 82, en el que m es cero ó 1, en el que, en el caso de que m sea 1, la suma de n, p y q es 2, 3, 4, 5 ó 6.
84. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 83, en el que m es 1.
85. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 82, en el que m es cero.
86. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85, en el que n es cero ó 1.
87. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86, en el que n es cero.

88. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 87, en el que p es cero ó 1.
89. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 88, en el que q es cero ó 1.
- 5 90. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, en el que q es cero.
91. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 90, en el que r es cero y m es cero.
92. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en el que t es 2.
- 10 93. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en el que t es cero.
94. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 16 a 18, 66 a 82 y 92 a 93, en el que R⁶ es H y por lo menos uno de A¹ y A³ es N.
95. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94, seleccionado de entre:
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilcarbamoil]-metil éster de ácido acético;
- 20 2-Hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-acetamida;
- 6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 6-[5-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Etilaminometil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(5-Bencilamino-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 10 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(1,4,4-Trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 1-Metil-6-[5-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-Metoximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 Metil éster de ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-pirrolidín-2-carboxílico;

- 1-Metil-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 7-Fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(6-Bencilamino-pirazín-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Terc-butil éster de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-pirazín-2-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptán-2-carboxílico;
- 10 Terc-butil éster de ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptán-2-carboxílico;
- 6-[5-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[6-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-pirazín-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(5-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridín-2-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 6-Piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona;
- 1-Metil-6-piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridín-2-ona;
- 20 1-Metil-6-piridín-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridín-2-ona;
- 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- N-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido propán-2-sulfónico;
- Terc-butil éster de ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico;

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

5 Hidrocloruro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

N-{2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida;

10 6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinán-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

96. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94, seleccionado de entre:

15 Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-azetidín-1-carboxílico;

20 Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidín-1-carboxílico;

25 Terc-butil éster de ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-piperidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;

5 {3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetán-3-il}-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico;

[5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

10 {(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico;

{(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico;

Terc-butil éster de ácido {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico;

15 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

1-Metil-6-[5-((S)-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

20 Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-(piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((S)-1-Azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

25 Hidrocloruro de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- Hidrocloruro de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Hidrocloruro de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 Hidrocloruro de 6-[5-(3-amino-oxetán-3-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Hidrocloruro de 6-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 10 Hidrocloruro de 6-[5-((trans)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-{6-[6-(3-Metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il]-pirazín-2-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 6-[5-((S)-1-Ciclopropanocarbonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 3-Metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-butiramida;
- 3,3,3-Trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- 2-Hidroxi-2-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico ;
- 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metoxi-pirimidín-5-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-(1-propionil-piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridazín-4-carboxílico acid ;
- 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-Ciclopropanocarbonil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 4-Fluoro-2,6-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-benzamida;
- 25 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-Azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-ciclopropilo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido piridín-2-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido pirimidín-2-carboxílico;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridazín-3-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico ;
- 15 {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridazín-3-carboxílico;
- 20 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-6-metil-piridazín-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-isoxazol-4-carboxílico;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropilo-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridín-2-carboxílico;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metil-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 20 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-fluoro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-piridín-2-carboxílico;
- 1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-Pirimidín-2-carboxílico;

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-pirazín-2-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-pirazín-2-carboxílico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 1-Metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-[5-(1-propionil-Azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- N-{3-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-oxetán-3-il}-propionamida;
- 15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazín-4-carboxílico;
- 20 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metoxi-pirazín-2-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 25 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 [5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridíne-2-carboxílico;
- {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico;
- N-{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-propionamida;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 Terc-butil éster de ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloximetil]-pirrolidín-1-carboxílico;
- Hidrocloreto de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-(5-Aminometil-piridín-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

- 3-Cloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-benzenesulfonamida;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridín-3-sulfónico;
- 5 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 10 3,4-Dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-sulfónico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridín-3-sulfónico;
- 15 [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-piperidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 6-[5-(1-Etanosulfonil-piperidín-4-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- C,C,C-Trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 25 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

- {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-
amida de ácido etanosulfónico;
- 6-[5-((S)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-2-ilmetoxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-
quinolín-2-ona;
- 5 6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-
dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 6-[5-((R)-1-Etanosulfonil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-
quinolín-2-ona;
- 10 6-[5-(1-Etanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-
2-ona;
- {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-
ciclopropilo}-amida de ácido etanosulfónico;
- {{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-
ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 15 {(R o S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-
amida de ácido etanosulfónico;
- {{(S o R)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-
amida de ácido etanosulfónico;
- 20 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-
amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- {2-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-
amida de ácido (rac)-etanosulfónico;
- {Ciclopropilo-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-metil}-
amida de ácido (rac)-etanosulfónico;
- 25 {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-
amida de ácido (rac)-etanosulfónico;
- 6-[5-(1,1-Dioxo-1λ6-isotiazolidín-2-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-
quinolín-2-ona;

{1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-propilo}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

Etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

5 Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

{1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

10 Isopropil-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

(2-Etoxi-etil)-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

15 Etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico;

Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

20 6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ6-isotiazolidín-2-il)-etoxi]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

{(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

{(S o R)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

25 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

Metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

5 Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

N-Metil-N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-propionamida;

10 Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

15 Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

20 [5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

[5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

25 6-{5-[(3-Etil-oxetán-3-ilamino)-metil]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

[5-(7-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

- [5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(8-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- 5 [5-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido etanosulfónico;
- 10 N-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;
- (rac)-N-{1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida;
- Terc-butil éster de ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;
- 15 Metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 20 Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;
- [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 25 [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

- Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 [4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 10 Hidrocloruro de 6-(5-aminometil-4-metil-piridín-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- [4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 15 Metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {(R or S)-1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 20 Terc-butil éster de ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-5,6-dihidro-4H-[3,3']bipiridinilo-1-carboxílico;
- Terc-butil éster de ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 25 [5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(3-Oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolín-9-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

[5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

Metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

5 Hidrocloruro de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

{{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

10 Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;

{{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

{{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

15 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;

20 N-{{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-metanosulfonamida;

[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;

25 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico;

{{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;

- Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-chloro-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 5 {(R or S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- Hidrocloruro de 6-[5-((R or S)-1-amino-etil)-4-metil-piridín-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona ;
- 10 6-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 1-Metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pyrazole-4-carbonil)-pirrolidín-3-iloxi]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- Etil éster de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico;
- 15 {(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 20 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinilo-1'-carboxílico;
- N-{(R o S)-1-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida ;
- 25 6-[5-(1-Amino-ciclopropilo)-piridín-3-il]-1-metil-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(8-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

N-{(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-il]-etil}-propionamida;

N-[4-Cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-propionamida;

5 N-{(R o S)-1-[4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-propionamida;

{2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 97. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 y 95, seleccionado de entre:

6-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

15 6-[5-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

6-[5-((S)-2-Hidroximetil-5-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

20 Etanosulfónico acid [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida;

Etanosulfónico acid [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida;

1-Metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

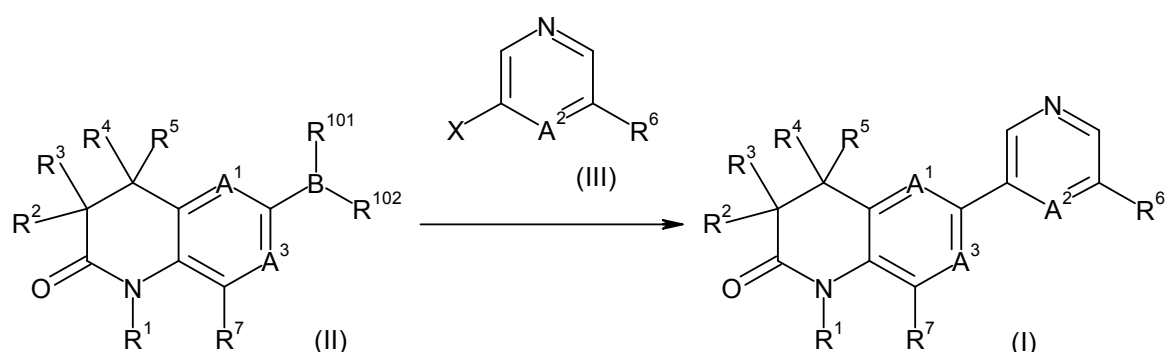
25 6-[5-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propiloamino)-piridín-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

98. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 y 96, seleccionado de entre:

- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 1-Metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 20 {1-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- {1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-ciclopropilo}-amida de ácido 3-cloro-piridín-2-carboxílico;
- 25 {(Trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

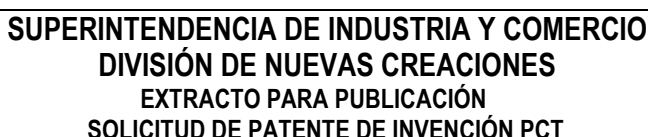
- {1-Metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-il)-etoxi]-piridín-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 5 {(R o S)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- 10 Metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico;
- [5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolín-8-il)-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;
- N-{(trans)-4-[5-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-ciclohexil}-methanesulfonamida;
- 15 [5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-4-metil-piridín-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- Terc-butil éster de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinilo-1'-carboxílico;
- 20 {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico;
- {2-[5-(7-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il)-piridín-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 1-Metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidín-3-iloxi]-piridín-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolín-2-ona;
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
99. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III),



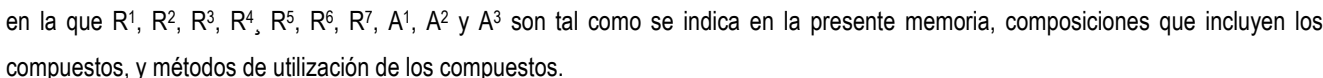
en la que A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son según se define en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato, R^{101} y R^{102} son alquilo, cicloalquilo o conjuntamente con el átomo de boro se encuentran unidos formando conjuntamente un borolanilo.

100. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.
101. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 y un portador terapéuticamente inerte.
- 102 Utilización de un compuesto según cualquiera de la reivindiaciones 1 a 98, para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.
103. Compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 98, para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.
104. Utilización de un compuesto según cualquiera de la reivindiaciones 1 a 98, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.
105. Método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98.

106. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98, preparado siguiendo un procedimiento según la reivindicación 99.
107. Invención según se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

Resumen - Reivindicación(es):

La invención proporciona nuevos compuestos que presentan la fórmula general (I):



Sector: Industria farmacéutica. Compuestos heterocíclicos derivados de dihidroquinolina-2-ona, los cuales son inhibidores de la aldosterona sintasa que presentan el potencial de proteger de los daños a órganos/tejidos causados por un exceso absoluto o relativo de aldosterona.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

15.7.13 PCT
SCO
**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/EP2012/067744

International filing date (day/month/year)
12.09.2012

Priority date (day/month/year)
15.09.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 A61K31/4709 A61P9/12

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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 and 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.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Koch, Kristian

Telephone No. +49 89 2399-7175



Box No. I 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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ 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 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:

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-107

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>1-107</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>97, 98</u>
	No: Claims	<u>1-96, 99-107</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-107</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/067744

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item IV.

1.1 This Authority considers that there are two inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1: Claims 1-79 (parts), 83-93 (parts) and 95-96 (parts), 97-98 and 99-107 (parts). Compounds of formula (I) wherein A1 = CR20, A2 = CR21 and A3 = CR22, their pharmaceutical compositions, process of preparation and use in medicine.

Invention 2: Claims 1-79 (parts), 80-82, 83-93 (parts), 94, 95-96 (parts) and 99-107 (parts). Compounds of formula (I) wherein at least one of A1, A2 and A3 = N, their pharmaceutical compositions, process of preparation and use in medicine.

According to Rule 13.1 PCT, the international application shall relate to one invention only or a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. This is further clarified in Rule 13.2 PCT which states that the requirements for unity of invention shall only be fulfilled when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical feature" shall mean those technical features that define a contribution which each of the inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

The requirements of a technical relationship as defined in Rule 13.2, 1st sentence, PCT, may be met when all claimed alternatives belong to a class of compounds which may be expected to behave in the same way in the context of the claimed inventions ("Markush claims"). The technical relationship involves those common special technical features that define a contribution over the state of the art (Rule 13.2, 2nd sentence, PCT). However, such contribution cannot be recognised on the basis of this expectation if members of the class have already been shown in the prior art to behave in the manner disclosed in the application. The document US2011/0112067 (D1) discloses 6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives such as examples 1, 2, 16 and 24 and their use as aldosterone synthase CYP11B2 inhibitors. Therefore, the technical features common to the two inventions and thus the single general inventive concept are already known.

In the light of D1, the problem underlying the present application is seen in the provision of further compounds for use as aldosterone synthase inhibitors.

The contribution of invention 1 to the prior art resides in group R8 of R6. The contribution of invention 2 to the prior art resides in the addition of at least one N-atom at one of the positions A1, A2 and A3. The solutions to the problem by the two inventions lack a single, common novel structural feature and are therefore unrelated. Hence, the application lacks unity pursuant to Rule 13.2 PCT.

1.2 Thus written opinion considers inventions 1 and 2.

Re Item V.

2. 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 (i.e. claims 102 and 105), but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3. Reference is made to the following documents:

D1: US2011/012067 A1

D2: Journal of Medicinal Chemistry 2011, vol 54, p. 2307-2319

D3: US4710507

Invention 1

4. Novelty

The specific examples disclosed by D1 lying inside the scope of present formula (I) have been excluded by a proviso. The Het group of formula (I) of D1 is optionally substituted with R11 wherein R11 does not comprise the -NR15R16 structural element of present R8.

The compounds of D2 differ from the present compounds of formula (I) on account of the present group R8 which comprises a -NR15R16 structural element.

Thus, the subject-matter of claims 1-79, 83-93 and 95-107 appears to be novel and meets the requirements of Article 33(2) PCT.

5. Inventive step

The current application is directed to 6-(3-pyridinyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives and their use as aldosterone synthase inhibitors.

The document D1 can be considered as the closest prior art, since D1 discloses 6-(3-pyridinyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives for the same use.

The structural features distinguishing the present compounds from the compounds of D1 reside in the present group R6 which is one of the three options in R8 comprising the amino group -NR₁₅R₁₆. The equivalent position to R6 in the compounds of D1 cannot be an amino group, i.e. -NR₁₅R₁₆.

Thus, the objective technical problem to be solved is the provision of further compounds for use as aldosterone synthase inhibitors.

The description contains examples 1-23, 30, 33-73 and 75-267 which have the wanted activity (see table on pages 62-67).

When starting from D1, the cited prior art does not provide the skilled person with an incentive to solve the technical problem in the claimed way.

Thus, the subject-matter of claims 1-79, 83-93, and 95-107 appears to involve an inventive step and meets the requirements of Article 33(3) PCT.

Invention 2

6. Novelty

When present R6 = hydrogen at least one of A1 and A3 is nitrogen which results in compounds lying outside the scope formula (I) of D1 and when present R6 = R8 then the Het group of formula (I) of D1 is optionally substituted with R11 wherein R11 does not comprise the -NR₁₅R₁₆ structural element of present R8.

D3 discloses the example 11 which has been excluded from the scope of present formula (I) by a proviso.

Thus, the subject-matter of claims 1-96 and 99-107 appears to be novel and meets the requirements of Article 33(2) PCT.

7. Inventive step

The current application is directed to 6-(3-pyridinyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives and their use as aldosterone synthase inhibitors.

The document D1 can be considered as the closest prior art, since D1 discloses 6-(3-pyridinyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives for the same use.

The structural features mainly distinguishing the present compounds from the compounds of D1 reside in the present group R8 when R6 = R8 or that at least one of A1 and A3 is nitrogen when R6 = hydrogen.

Thus, the objective technical problem to be solved is the provision of further compounds for use as aldosterone synthase inhibitors.

When starting from D1, the cited prior art does not provide the skilled person with an incentive to solve the technical problem in the claimed way.

The description contains examples 24-28, 31 and 74 (A1 = A3 = CH and A2 = N) and example 32 (A1 = N and A2 = A3 = CH) which have the wanted activity (see table on pages 62-67).

However, the claims should only be a reasonable generalisation of the examples prepared and tested. The novel feature of the current application is the combination of different rings contained in the core structure wherein at least one of A1, A2 and A3 is nitrogen. Since the exemplified compounds illustrate only a part of these ring combinations (A1 = A3 = CH and A2 = N; A1 = N and A2 = A3 = CH), said compounds are not considered to represent a reasonable generalisation of formula (I).

Furthermore, no documentation is on file that a compound of formula (I) wherein R6 = hydrogen has the alleged activity.

Thus, at present, the subject-matter of claims 1-79, 83-93, and 95-107 does not involve an inventive step and fails to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII.

8. Claim 107 does not contain any technical features contrary to the requirements of Rule 6.3(a) PCT.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

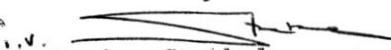
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

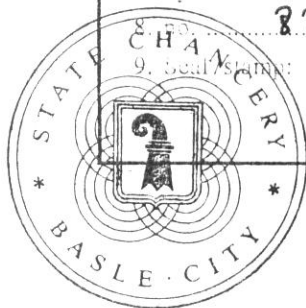
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(43) International Publication Date
21 March 2013 (21.03.2013)

- (51) **International Patent Classification:**
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) **International Application Number:**
PCT/EP2012/067744

(22) **International Filing Date:**
12 September 2012 (12.09.2012)

(25) **Filing Language:** English

(26) **Publication Language:** English

(30) **Priority Data:**
PCT/CN2011/079673
15 September 2011 (15.09.2011) CN

(71) **Applicant** (*for all designated States except US*): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** (*for US only*): **AEBI, Johannes** [CH/CH]; Im Kugelfang 27, CH-4102 Binningen (CH). **AMREIN, Kurt** [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). **HORNSPERGER, Benoit** [FR/FR]; 9, rue des Sources, F-68130 Altkirch (FR). **KNUST, Henner** [DE/DE]; Im Ortsetter 26a, 79618 Rheinfelden (DE). **KUHN, Bernd** [CH/CH]; Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL (CH). **LIU, Yongfu** [CN/CN]; Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200093 (CN). **MAERKI, Hans P.** [CH/CH]; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel (CH). **MAYWEG, Alexander V.** [DE/CN]; Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road, Pudong New District, Shanghai 200127 (CN). **MOHR, Peter** [CH/CH]; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel (CH). **TAN, Xuefei** [US/CN]; Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road, Pudong, Shanghai 200135 (CN). **ZHOU, Mingwei** [CN/CN]; Room 1505, Lane 3046, Chuan Bei Road, Shanghai 101210 (CN).

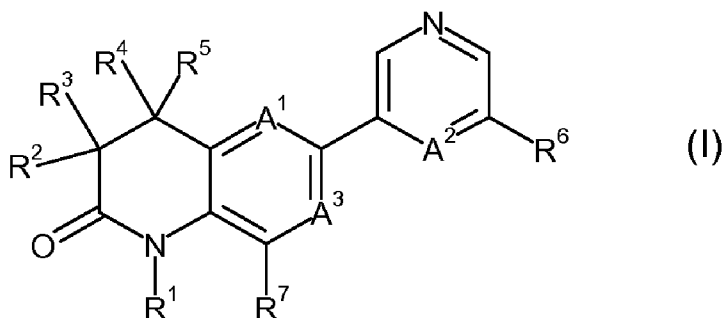
(74) **Agent:** **SALUD, Carlos**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW DIHYDROQUINOLINE-2-ONE DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention provides novel compounds having the general formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A¹, A² and A³ are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.



GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30621 WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/067744	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12/09/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15/09/2011
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2012/067744

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/067744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 A61K31/4709 A61P9/12
ADD.

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/112067 A1 (HARTMANN ROLF W [DE] ET AL) 12 May 2011 (2011-05-12) paragraph [0001] paragraph [0218]; examples 1, 2, 6, 9-11 claim 1 ----- -/--	1-107



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2012

Date of mailing of the international search report

16/11/2012

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

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/067744

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SIMON LUCAS ET AL: "Fine-Tuning the Selectivity of Aldosterone Synthase Inhibitors: Structure-Activity and Structure-Selectivity Insights from Studies of Heteroaryl Substituted 1,2,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,2,1- ij]quinolin-4-one Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 7, 14 April 2011 (2011-04-14) , pages 2307-2319, XP55040241, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm101470k scheme 1; page 2309 page 1	1-79, 83-93, 95-107
A	----- US 4 710 507 A (CAMPBELL SIMON F [GB] ET AL) 1 December 1987 (1987-12-01) column 33; example 11 -----	1-96, 99-107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/067744

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011112067	A1	12-05-2011	NONE

US 4710507	A	01-12-1987	AU 556494 B2 06-11-1986
		AU 3701784 A	04-07-1985
		CA 1253497 A1	02-05-1989
		CS 249533 B2	12-03-1987
		DK 619584 A	23-06-1985
		EP 0148623 A2	17-07-1985
		ES 8603863 A1	16-05-1986
		FI 845036 A	23-06-1985
		GR 82511 A1	22-04-1985
		IL 73877 A	31-10-1988
		NO 845228 A	24-06-1985
		NZ 210670 A	31-03-1987
		PL 251092 A1	17-12-1985
		PT 79699 A	01-01-1985
		SU 1407397 A3	30-06-1988
		US 4710507 A	01-12-1987

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 97, 98(completely); 1-79, 83-93, 95, 96, 99-107(partially)

Compounds of formula (I) wherein A1 = CR20, A2 = CR21 and A3 = CR22, their pharmaceutical compositions, process of preparation and use in medicine.

2. claims: 94(completely); 1-93, 95, 96, 99-107(partially)

Compounds of formula (I) wherein at least one of A1, A2 and A3 = N, their pharmaceutical compositions, process of preparation and use in medicine.
