

**DERIVADOS DE PIRIDIN-2 (1H) -ON QUINOLINONA COMO INHIBIDORES DE
ISOCITRATO DESHIDROGENASA MUTANTE**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/053,006, presentada el 19 de septiembre de 2014, solicitud provisional estadounidense n.º 62/128,089, presentada el 4 de marzo de 10 2015, y solicitud provisional estadounidense n.º 62/150,812, presentada el 21 de abril de 2015, las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

15

La presente invención se dirige a inhibidores de proteínas isocitrato deshidrogenasa mutantes (*mt*-IDH) con actividad neomórfica útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con tales proteínas IDH mutantes que 20 incluyen trastornos de proliferación celular y cánceres. Específicamente, la invención se refiere a compuestos y composiciones que inhiben a la *mt*-IDH, métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con *mt*-IDH y métodos para la síntesis de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) son enzimas que
5 participan en el ciclo del ácido cítrico (metabolismo
celular). Catalizan la descarboxilación oxidativa de
isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato, α -
KG). Existen tres isoformas dentro de la familia IDH. La IDH-
1, expresada en el citoplasma y peroxisoma, la IDH-2,
10 localizada en los mitocondrias, ambas utilizan a NADP⁺ como
el cofactor y existen como homodímeros. La IDH-3 está
localizada en la matriz mitocondrial y utiliza NAD⁺ como un
cofactor y existe como tetrámero. Se han identificado
mutaciones en IDH-1 (citosólicas) y IDH-2 (mitocondriales)
15 varias enfermedades o trastornos que incluyen glioma,
glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores
neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, leucemia
mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), cáncer de
próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma,
20 colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos T periféricos y
melanoma (L. Deng et ál., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T.
Shibata et ál., Am. J. Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et
ál., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et ál., Cell
Cycle, 2009; Balss et ál., Acta Neuropathol., 2008). Las

mutaciones se han encontrado en los residuos clave del sitio activo o cerca de estos: G97D, R100, R132, H133Q, y A134D para IDH1, y R140 y R172 para IDH2 (ver L. Deng et ál., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et ál., Eur. J. Haematol., 5 2011, 85, 457).

Las formas mutantes de IDH-1 y IDH-2 han demostrado perder la actividad de tipo salvaje, y presentan preferentemente una actividad neomórfica (también conocida como actividad de ganancia de función), para la reducción de alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (2-HG) (ver P.S. Ward et ál., Cancer Cell, 2010, 17, 225; Zhao et. ál., Science 324, 261(2009); Dang et ál. Nature 462, 739 (2009)). En general, la producción de 2-HG es enantioespecífica, lo que produce la 15 generación del enantiómero D (también conocido como enantiómero R o R-2-HG). Las células normales tienen niveles basales bajos de 2-HG, mientras las células que poseen mutaciones en IDH1 o IDH2 muestran niveles significativamente elevados de 2-HG. También se han detectado niveles elevados de 2-HG en tumores que poseen las mutaciones. Por ejemplo, se han detectado niveles elevados de 2-HG en el plasma de 20 pacientes con AML que contiene IDH mutante (ver S. Gross et ál., J. Exp. Med., 2010, 207(2), 339). Se ha observado que los niveles elevados de 2-HG bloquean el ADN dependiente de

α -KG e histona desmetilasas, y finalmente producen una desdiferenciación inapropiada de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con AML (Wang et. ál., Science 340, 622 (2013); Losman et ál., Science 339, 1621 (2013)).

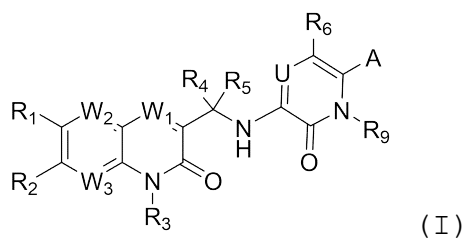
5

Además, se ha observado que los pacientes con Enfermedad de Oilirer y Síndrome de Mafucci (dos trastornos poco comunes que predisponen a tumores cartilaginosos) son mosaicos somáticos para mutaciones de IDH1 y 2 y presentan niveles elevados de D-2-HG (ver Amary et ál., Nature Genetics, 2011 y Pansuriya et ál., Nature Genetics, 2011).

La inhibición de las mt-IDH y su actividad neomórfica con inhibidores de molécula pequeña tiene el potencial para ser un tratamiento para cánceres y otros trastornos de proliferación celular.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



y enantiómeros, hidratos, solvatos, profármacos, isómeros, tautómeros y sales farmacéuticas de estos,

donde:

5 cada W_1 y W_2 es independientemente CH, CF o N;

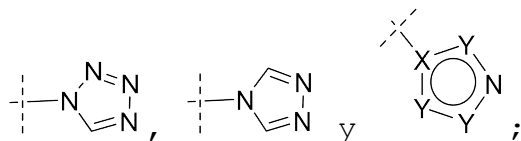
W_3 es independientemente CR_2 o N;

U es N o CR_6 ;

A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN,

-CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-

10 , -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, heteroarilo, -SOMe, -SO₂Me,



donde X e Y son independientemente, en cada aparición, C, N,

15 NR', S y O, siempre y cuando el anillo que contiene X e Y no posea más de 4 átomos de N o NH o más de un átomo de S u O, y donde el S y O no son contiguos;

en cada aparición, R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₇R₈,

20 CHCF₂, CF₃, alquilo C₁-C₆, R₇S(O)₂-, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, y heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde cada R es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste

de OH, halógeno, alcoxi C_1-C_6 , NH_2 , $R_7S(O)_2-$, CN, cicloalquilo C_3-C_8 , , arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros y $R_7S(O)-$;

R_1 es independientemente OH, CN, halógeno, $CHCF_2$, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros, donde cada alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye opcionalmente una o más veces con sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, OH, NH_2 , CN, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_2 es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF_3 , CHF_2 , bencilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NH_2 , $-O(CH_2)_nR'$, $-O(CH_2)_nC(O)NHR'$, $-O(CH_2)_nC(O)R'$, NHR_7 , $-N(R_7)(R_8)$, $NHC(O)R_7$, $NHS(O)R_7$, $NHS(O)_2R_7$, $NHC(O)OR_7$, $NHC(O)NHR_7$, $-S(O)_2NHR_7$, $NHC(O)N(R_8)R_7$, OCH_2R_7 , $CHRR'$ u $OCHR'R_7$, donde alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con uno o más halógenos, arilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -heteroarilo- $C(O)NH_2$ y heteroarilo;

o R_1 y R_2 se pueden combinar para formar un cicloalquilo C_4-C_6

o un heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo que se selecciona del grupo que consiste en N, O y S;

R₃ es H, D, alquilo C₁-C₆ u -OH;

R₄ y R₅ son independientemente H, D, halógeno, CH₂OH, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, o R₄ y R₅ cuando se combinan pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo C₃-C₆;

cada R₆ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R₇ y R₈ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 8 miembros; o cuando se combinan, R₇ y R₈ pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R₉ es independientemente H, D, CD₃, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃-C₈, donde el alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con amino, OH, halo o alcoxi;

n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que cuando A es H, entonces R₁ no es alquilo C₁-C₆ ni alcoxi C₁-C₆, y R₁ y R₂ no se pueden combinar

para formar un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que precise un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con isocitrato deshidrogenasa mutante.

Otro aspecto de la invención se dirige a un método para inhibir la isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la reducción de 2-hidroxiglutarato. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensoactivo.

La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de cánceres y enfermedades proliferativas celulares que incluyen, de modo no taxativo, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos T periféricos, melanoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), enfermedad mieloproliferativa (MPD, por sus siglas en inglés) y otros tumores sólidos.

La presente invención proporciona también inhibidores potentes de *mt*-IDH con excelentes propiedades similares a las de los fármacos para cánceres y otros trastornos proliferativos celulares. Los inhibidores de la presente invención pueden dirigirse a IDH1 o IDH2 mutada.

La presente invención proporciona además el desarrollo de inhibidores de IDH oralmente activos, selectivos y potentes como agentes terapéuticos para diversas enfermedades o trastornos que incluyen cánceres. La invención proporciona también un tratamiento para cánceres hematológicos y sólidos

para los que no existen en la actualidad terapias dirigidas disponibles para pacientes que padecen estas afecciones o trastornos.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS DE LA INVENCION

La Figura 1 ilustra una gráfica que muestra la potencia de los inhibidores de IDH1 en el ensayo enzimático IDH1-R132H mediante el uso de los compuestos **I-1**, **I-5** y **I-20**.

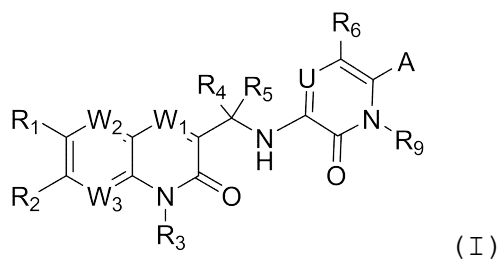
10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las mutaciones de IDH1 o IDH2 son un objetivo genéticamente validado en muchos cánceres hematológicos y sólidos, pero no existen en la actualidad terapias dirigidas disponibles para pacientes que precisen tratamiento para afecciones específicas asociadas con la actividad de la mt-IDH. La IDH no mutante (por ejemplo, de tipo salvaje) cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato y reduce de esta forma la NAD^+ (NADP^+) a NADH (NADPH) (WO 2013/102431 otorgada a Cianchetta et ál., incorporada a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Las mutaciones de IDH presentes en ciertos cánceres dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la

reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato R(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). La 2HG no se forma mediante IDH de tipo salvaje. La producción de 2HG contribuye a la formación y evolución del cáncer (Dang, L et ál., Nature, 2009, 462:739-44, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). La presente invención proporciona inhibidores de la *mt*-IDH y medidas profilácticas para reducir la formación y evolución de 2HG en las células.

En un primer aspecto de la invención, se describen los compuestos de Fórmula I:



y enantiómeros, hidratos, solvatos, profármacos, isómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆ y R₉ son como se describió anteriormente.

Los detalles de la invención se muestran en la descripción adjunta que figura más adelante. Si bien se pueden utilizar en la práctica o en evaluaciones de la presente invención

métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente, se describen a continuación métodos y materiales ilustrativos. Serán evidentes otros elementos, objetivos y ventajas de la invención a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen el plural a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todas las expresiones técnicas y científicas utilizadas en la presente tienen el significado que les otorga un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

15

Definiciones

Los artículos "un" y "uno" se utilizan en la presente descripción para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se usa en la presente descripción para

denotar ya sea "y" u "o", a menos que se indique lo contrario.

Se entiende que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico determinado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no necesariamente) unirse a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (es decir un hidrocarburo puro). De manera alternativa, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes que no sean hidrógeno. Por ejemplo, en cualquier punto a lo largo de la cadena, puede unirse a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o cualquier otro sustituyente descrito en la presente. Por lo tanto, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico determinado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente ningún otro grupo funcional adicional. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución óptima de los grupos descritos incluyen, de modo no taxativo, halógeno, oxo, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -Oalqueno C₁-C₆, -Oalquino C₁-C₆, -alqueno C₁-C₆, -alquino C₁-C₆, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)alquilo C₁-C₆, -C(O)alquilo C₁-C₆, -OC(O)Oalquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-

C_6), $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)\text{alquilo } C_1-C_6$, $-C(O)N\text{Halquilo } C_1-C_6$, $-S(O)_2\text{-alquilo } C_1-C_6$, $-S(O)N\text{Halquilo } C_1-C_6$ y $S(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$.

5 A menos que se defina específicamente lo contrario, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos cíclicos que poseen de 1 a 2 anillos aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos
 10 (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión.

15 Los ejemplos de sustituyentes incluyen, de modo no taxativo, $-H$, $-\text{halógeno}$, $-\text{O-alquilo } C_1-C_6$, $\text{alquilo } C_1-C_6$, $-\text{Oalquenilo } C_1-C_6$, $-\text{Oalquinilo } C_1-C_6$, $-\text{alquenilo } C_1-C_6$, $-\text{alquinilo } C_1-C_6$, $-\text{OH}$, $-\text{OP}(O)(\text{OH})_2$, $-\text{OC}(O)\text{alquilo } C_1-C_6$, $-\text{C}(O)\text{alquilo } C_1-C_6$, $-\text{OC}(O)\text{Oalquilo } C_1-C_6$, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$,
 20 $-S(O)_2\text{-alquilo } C_1-C_6$, $-S(O)N\text{Halquilo } C_1-C_6$ y $S(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$. Los sustituyentes en sí pueden sustituirse opcionalmente. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado

con un anillo completamente saturado. Los ejemplos de sistemas de anillo de estos grupos arilo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenzoanulenilo.

5 A menos que se defina específicamente lo contrario, "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos anulares o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados de N, O o S, donde los átomos anulares
10 restantes son C. Tal como se define en la presente, heteroarilo también se refiere a un grupo heteroaromático bicíclico donde el heteroátomo se selecciona de N, O o S. El radical aromático se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en la
15 presente. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y derivados de estos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos
20 en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los ejemplos de sistemas anulares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo,

tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, y dihidrobenzoxanilo.

Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

5

Alquilo se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_6 incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 10 isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.

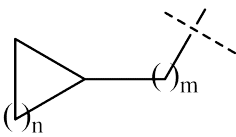
"Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que 15 contienen un "O" en el extremo de la cadena. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen de modo no taxativo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi o pentoxi.

"Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena 20 lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquenilo" contiene al menos un enlace doble en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, iso-butenilo, pentenilo o hexenilo.

"Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquinilo" contiene al menos un enlace triple en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etinilo, propargilo, n-butinilo, iso-butinilo, pentinilo o hexinilo.

"Cicloalquilo" se refiere a anillos de carbono saturados monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, o biciclo[2.2.2]octenilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a anillos de carbono saturados monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono sustituidos además con grupos alquilo C_1-C_6 . En general, los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente presentan

la siguiente Fórmula  donde m es un entero de 1 a 6 y n es un entero de 1 a 16.

Los anillos monocíclicos "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" que contienen carbono y heteroátomos tomados

de oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los heteroátomos o carbono anular; los anillos heterociclico incluyen, de modo no taxativo, oxetanilo, azetadinilo, 5 tetrahidrofuranoilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, 10 oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropanilo. De acuerdo con la presente invención, heterociclico de 3 a 8 miembros se refiere a estructuras anulares no aromáticas saturadas o parcialmente saturadas que contienen de 3 a 8 átomos donde existe al menos un heteroátomo seleccionado del grupo N, O o 15 S.

El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y solvente. Dichos solventes a los fines de la invención pueden no 20 interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, de modo no taxativo, agua, MeOH, EtOH, y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula solvente se denominan típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen

cantidades estequiométricas de agua, así como también composiciones que contienen cantidades variables de agua.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero diferentes propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede residir en su constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

La descripción incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto descrito y un portador farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amoníaco (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencensulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, calsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato,

glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobayo, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o Rhesus.

Cuando se usa con respecto a un compuesto, una "cantidad eficaz" es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en a sujeto tal como se describe en la presente.

Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "portador" abarca portadores, excipientes y diluyentes y se

refiere a un material, composición o vehículo, tal como un diluyente, excipiente, solvente, material encapsulante o agente de relleno líquido o sólido, implicado en la carga o transporte de un agente farmacéutico desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo de un sujeto.

Con respecto a un sujeto, el término "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar o mejorar al menos parcialmente el trastorno.

En esta descripción, el término "trastorno" se usa para hacer referencia a los términos enfermedad, afección o dolencia, y se usa de manera intercambiable con estos, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en la presente descripción, los términos "administrador", "administrar" o "administración" hacen referencia a administrar de forma directa un compuesto descrito, sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito o una composición a un sujeto, o administrar un derivado de profármaco, análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente del

compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

Tal como se usa en esta descripción, el término "profármaco" se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* a través de medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto descrito.

En una modalidad de la invención, A es CN. En esta modalidad, R₉ puede además ser H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆. En otra modalidad, R₉ puede ser también metilo o etilo.

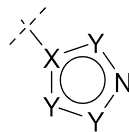
En otra modalidad los compuestos de Fórmula I, U es N. En esta modalidad, A puede además ser CN.

En otras modalidades de la invención, se describen los compuestos de Fórmula I donde A es H o F.

En otras modalidades de la invención, se describen los

20

compuestos de Fórmula I donde A es



Otra modalidad de la invención corresponde a compuestos de Fórmula I donde R₄ y R₅ son H.

En otra modalidad de la invención, R_3 es H, metilo o etilo.

En otra modalidad de los compuestos de Fórmula I, R_4 es H y R_5 es metilo.

5

En aún otra modalidad de la invención, R_4 es H y R_5 es (S)-metilo.

En otra modalidad, R_4 y R_5 son halógeno.

10

En otra modalidad de los compuestos de Fórmula I, R_4 es F y R_5 es metilo.

15

En otra modalidad, R_4 y R_5 pueden combinarse para formar un cicloalquilo C_3-C_6 .

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, W_1 , W_2 y W_3 son todos CH.

20

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, W_1 , W_2 o W_3 son CF.

En una modalidad, W_1 o W_3 es CH o N.

En una modalidad, W_3 es CR_2 .

En otra modalidad de la invención, R_1 puede ser halógeno. En otra modalidad, R_1 es cloro.

5

En una modalidad de la invención, R_2 puede ser H, halógeno, o alcoxi C_1-C_6 . En otra modalidad, R_2 puede también ser alcoxi C_1-C_6 sustituido con heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

10

En otra modalidad, los compuestos ilustrativos de Fórmula I son:

5- $\{[(6\text{-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil}]amino\}$ -1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

15 6-cloro-3- $\{[(1\text{-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino}]metil\}$ -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-cloro-3- $\{[(1\text{-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino}]metil\}$ -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

20 5- $\{[(6\text{-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil}]amino\}$ -6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

6-cloro-3- $\{[(1\text{-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino}]metil\}$ -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-cloro-3- $\{[(1,6\text{-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino}]metil\}$ -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

3- {[(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino] metil} -6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-cloro-3- {[2-oxo-6- (trifluorometil) -1,2-dihidropiridin-3-il] amino} metil) -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

5 6-cloro-3- {[1-metil-2-oxo-6- (trifluorometil) -1,2-dihidropiridin-3-il] amino} metil) -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

5- {[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) metil] amino} -6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo;

6-cloro-7-metoxi-3- {[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino] metil} -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

10 6-cloro-3- {[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino] metil} -7- (piridin-2-ilmetoxi) -1,2-dihidroquinolin-2-ona;

5- {[(1S) -1- (6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) etil] amino} -1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

15 5- {[(1S) -1- (6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) etil] amino} -6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5- {[(1R) -1- (6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) etil] amino} -1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

20 5- {[(1S) -1- (6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) etil] amino} -1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

- 5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo;
- 5-[[(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 10 5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[[(1R)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 15 5-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 20 5-[[(1R)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

- 5-({1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{{(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{{(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 10 5-[(1-{6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{{(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 15 5-{{(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 20 5-{{(1R)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo; y

5-[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo.

- 5 En otra modalidad, los compuestos ilustrativos de Fórmula I incluyen:

5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-6-oxo-1-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-[6-cloro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-{6-cloro-7-[(2-hidroxi-2-metilpropil) amino]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-[7-(azetidín-1-il)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-

2-carbonitrilo;

5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-il)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

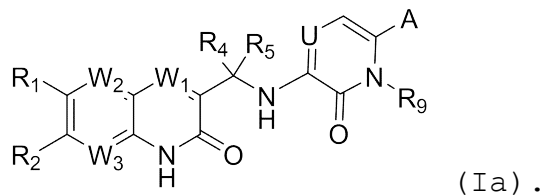
5 5-{[(1S)-1-[6-cloro-7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

6-cloro-3-[(1S)-1-{[1-metil-2-oxo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-3-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-

10 2-ona; y

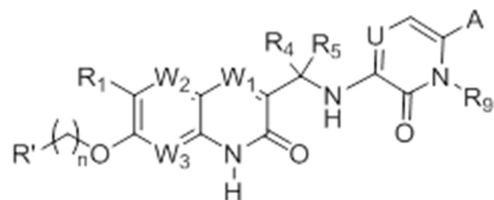
5-{[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida.

15 En una modalidad, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ia:



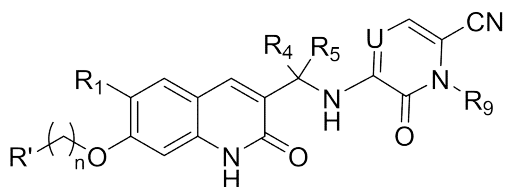
20

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen la Formula Ia-1:



(Ia-1).

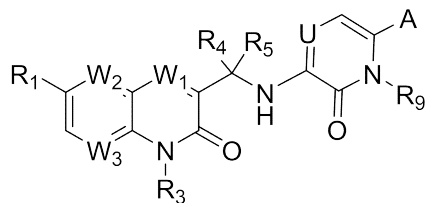
5 En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen la
Fórmula Ia-2:



(Ia-2).

10

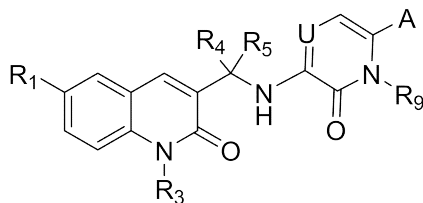
En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen la
Fórmula Ib:



(Ib).

15

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen la
Fórmula Ib-1:



(Ib-1).

20

En otra modalidad de la invención, los compuestos de Fórmula
I son enantiómeros. En algunas modalidades los compuestos son

(S)-enantiómero. En otras modalidades los compuestos pueden ser también (R)-enantiómero. En aún otras modalidades, los compuestos de Fórmula I pueden ser enantiómeros (+) o (-).

5 En otra modalidad de la invención, los compuestos de Fórmula I contienen isótopos de átomos que forman la estructura de Fórmula I. "Isótopos" en la presente significa cada una de dos o más formas del mismo elemento (por ejemplo, H y D; ^{12}C y ^{13}C) que contienen cantidades iguales de protones pero
10 cantidades distintas de neutrones en su núcleo y, por lo tanto, su masa atómica relativa es distinta.

Debe entenderse que se incluyen todas las formas isoméricas están en la presente invención, inclusive las mezclas de
15 estas. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende incluir también a todas las formas
20 tautoméricas.

Métodos para utilizar los compuestos descritos

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el

tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula I a un paciente que precise un
5 tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con isocitrato deshidrogenasa mutante.

Otro aspecto de la invención se dirige a un método que inhibe la isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica
10 administrar a un paciente que lo precise una cantidad eficaz de las composiciones o compuestos de Fórmula I.

IDH1 mutante e IDH2 mutante son ejemplos de una proteína IDH mutante con actividad neomórfica. Una actividad neomórfica
15 asociada con la IDH1 mutante y IDH2 mutante es la capacidad de producir 2-hidroxiglutarato (actividad neomórfica de 2-HG), específicamente R-2-HG (actividad neomórfica de R-2-HG). Las mutaciones de IDH 1 asociadas con la actividad neomórfica de 2-HG, específicamente la actividad neomórfica de R-2-HG,
20 incluyen las mutaciones en los residuos 97, 100, y 132, por ejemplo, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L y R132V. Las mutaciones de IDH2 asociadas con la neoactividad de 2-HG, específicamente la actividad neomórfica de R-2-HG, incluyen las mutaciones en los residuos 140 y 172, por

ejemplo, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la reducción de 2-hidroxiglutarato. El método comprende
5 administrar a un paciente que lo precise una cantidad eficaz de las composiciones o compuestos de Fórmula I.

Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente invención que inhiben la mt-IDH es proporcionar un
10 tratamiento a pacientes o sujetos que padecen enfermedades proliferativas celulares y cánceres que incluyen, de modo no taxativo, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de
15 tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos T periféricos, melanoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD) y
20 otros tumores sólidos. Los tratamientos dirigidos para estos cánceres y enfermedades proliferativas celulares no se encuentran disponibles en la actualidad para pacientes que padecen estas condiciones. Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes terapéuticos selectivos para estas afecciones.

Los compuestos descritos de la invención pueden administrarse en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo de este en sujetos.

5 La administración de los compuestos descritos puede realizarse mediante cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen administración sistémica o local, tales como modos de administración oral, nasal, parenteral, transdermal, subcutánea, vaginal, bucal,
10 rectal o tópica.

En función del modo de administración previsto, las composiciones descritas pueden encontrarse en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tal como, por
15 ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elíxires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, algunas veces en dosificaciones unitarias y congruentes con prácticas farmacéuticas convencionales. De
20 igual manera, pueden administrarse también de forma intravenosa (tanto en bolo como infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todas las formas de uso conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, tal como

a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de estos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de estos, ácidos grasos omega-3 o derivados de estos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, parta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, de desearse; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico, o su sal de sodio, o

mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y endulzante; f) un emulsionante o agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproilo 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, 5 captex 355, gelucira, TGPS de vitamina E u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejore la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

10 Las composiciones líquidas, particularmente inyectables pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve o mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa 15 acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Pueden utilizarse proteínas tales como albúmina, partículas quilomicroómicas o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descritos.

20 Los compuestos descritos también pueden formularse como supositorio que puede prepararse a partir de suspensiones o emulsiones grasas, mediante el uso de polialquilenglicoles tales como propilenglicol como portador.

Los compuestos descritos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas modalidades, se hidrata una película de componentes lípidos con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5,262,564.

Los compuestos descritos también pueden administrarse a través del uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspanamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos descritos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres,

poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles. En una modalidad, los compuestos descritos no se unen covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliacrilato.

La administración inyectable parenteral se utiliza en general para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como suspensiones o soluciones líquidas, o formas sólidas adecuadas para su disolución en líquido antes de la inyección.

Otro aspecto de la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensoactivo.

Las composiciones pueden prepararse de conformidad con los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 90 % o

de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % del compuesto descrito en peso o volumen.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito
5 se selecciona de conformidad con una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función hepática o renal del paciente; y el compuesto descrito empleado en particular. Un médico o
10 veterinario experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

15 Cuando se utilizan para los efectos indicados, las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos descritos se encuentran en el intervalo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5000 mg del compuesto descrito según sea necesario para el tratamiento de la afección. Las composiciones para el uso in
20 vivo o in vitro pueden contener alrededor de 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto descrito, o encontrarse en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una modalidad, las composiciones se encuentran en forma de

comprimido que puede fraccionarse.

Métodos para sintetizar los compuestos

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante una variedad de métodos, que incluyen química estándar. Las vías sintéticas adecuadas se representan en los esquemas que se proporcionan más adelante.
- 10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica, tal como se expone en parte a través de los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos más adelante, se entiende que se emplean grupos protectores para los grupos
- 15 sensibles o reactivos cuando sea necesario de conformidad con la química o principios generales. Los grupos protectores se manipulan de conformidad con métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999).
- 20 Estos grupos se extraen en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante el uso de métodos evidentes para el experto en la técnica. Tanto los procesos de selección como las condiciones de las reacciones y orden de su ejecución son congruentes con la preparación de los

compuestos de Fórmula (I).

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solamente compuestos racémicos sino también los diastereoisómeros y/o enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como diasterómero o enantiómero individual, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

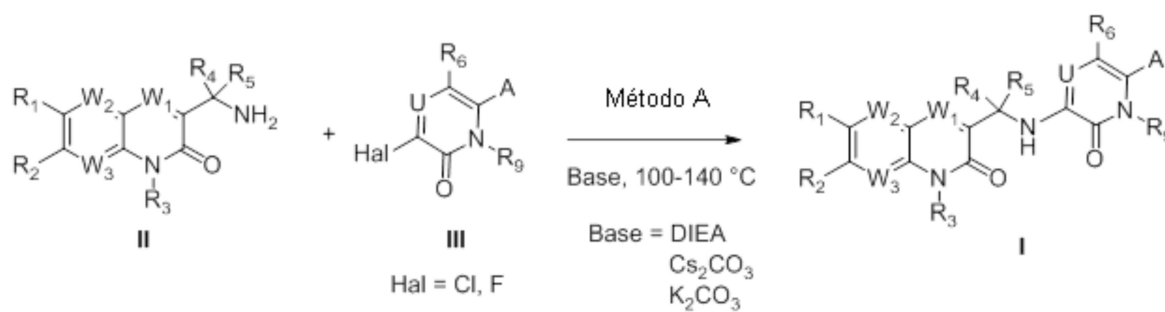
Los compuestos descritos en la presente pueden elaborarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o sintetizarse mediante el uso de procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

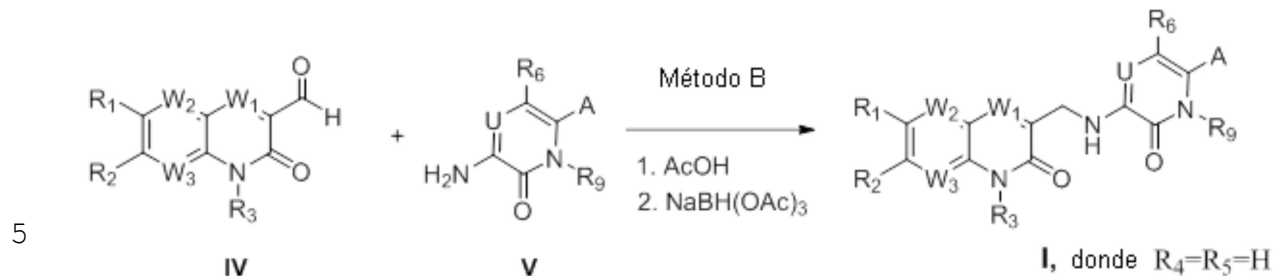
Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de una cantidad de formas conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el uso de los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de estos, tal como observarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, de modo no taxativo, los métodos descritos más adelante. Los compuestos de la presente invención de Fórmula (I) pueden sintetizarse al seguir las etapas indicadas en los Esquemas 1-2, que comprenden secuencias distintas para la combinación de los intermedios II, III, IV y V. Los materiales iniciales están disponibles en el mercado o se elaboran a través de procedimientos conocidos en la bibliografía indicada o según se ilustra.

Esquema 1

20



Esquema 2

donde A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₉ se definen en la Fórmula (I).

Se indican las formas generales para preparar las moléculas
 10 objetivo de Fórmula I mediante el uso de los intermedios II,
 III, IV y V en los Esquemas 1 y 2. El desplazamiento de
 haluros de arilo (III) con intermedios de amina (II) en
 condiciones estándar de sustitución nucleofílica mediante el
 uso de bases tales como N,N-diisopropiletilamina y/o
 15 carbonato de potasio, carbonato de cesio en solvente DMSO o
 DMF proporciona los compuestos de Fórmula I. La aminación
 reductora de aldehído (IV) con amina (V) se realiza según el
 procedimiento estándar (AcOH y NaBH(OAc)₃) para preparar el
 compuesto de Fórmula I (donde R₄=R₅=H). Puede separarse una
 20 mezcla de enantiómeros, diastereómeros, isómeros cis/trans
 producidos a partir del proceso, ya sea según sus componentes
 individuales mediante una técnica de sal quiral,
 cromatografía mediante el uso de fase normal, fase inversa o
 columna quiral, en función de la naturaleza de la separación.

Debe entenderse que en la descripción y fórmulas mostradas anteriormente, los diversos grupos A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆, y R₉ y otras variables son tal como se definieron
5 anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Además, a fines sintéticos, los compuestos de los esquemas 1 y 2 son meramente representativos con radicales seleccionados para ilustrar la metodología sintética general del compuesto de Fórmula I tal como se definió en la presente.

10

Ejemplos

La descripción se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, y no debe
15 interpretarse que estos limiten la presente descripción en cuanto al alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades y que a través de estos no se pretende limitar el alcance de la
20 descripción. Debe entenderse además que puede recurrirse a otras modalidades, modificaciones y equivalentes de estas que puedan ocurrírseles a los expertos en la técnica sin alejarse del espíritu de la presente descripción y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La Tabla 6 proporciona la actividad de los compuestos ilustrativos de Fórmula I en los ensayos IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H, y IDH1-MS-HTC116-R132C.

5

Métodos analíticos, materiales e instrumentación

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) de protones ya sea en espectrómetros Bruker o Varian a 300 MHz. Los espectros se proporcionan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se indican en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Se recolectaron espectros de masa mediante el uso de un espectrómetro de masas Waters ZQ Single Quad (ionización mediante electrospray (ESI, por sus siglas en inglés) de trampa iónica). Se obtuvieron análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) mediante el uso de una columna XBridge de C18 o Fenilo (5 μ m, 50 x 4,6 mm, 150 x 4,6 mm o 250 x 4,6 mm) con detección UV (Waters 996 PDA) a 254 nm o 223 nm con un programa de gradiente de solvente estándar (Método 1-4).

Método 1 de LCMS (ESI, método de 4 min):**Instrumentos:**

	HPLC: Waters HT2790	MS: Espectrómetro de Masas
5	Alliance	Waters ZQ Single Quad
	UV: Waters 996 PDA	Agua al 95 %/ metanol al 5 % con ácido fórmico al 0,1 %

Condiciones:

	Fase Móvil A	
10	Fase Móvil B (B)	Metanol al 95 %/ agua al 5 % con ácido fórmico al 0,1 % % % %
	Columna	XBridge Fenilo o C18, 5 µm 4,6 x 50 mm
	Temperatura de Columna	Ambiente
15	gradiente LC	Lineal 5-95 % de B en 2,5 min, mantener a 95 % de B a 3,5 min
	Velocidad de Flujo LC	3 mL/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
	Modo de ionización	Ionización mediante
20		electrospray; positivo/negativo

Método 2 de LCMS (ESI, método de 10 min):**Instrumentos:**

HPLC: Waters HT2790

MS: Espectrómetro de Masas

Alliance

Waters ZQ Single Quad

UV: Waters 996 PDA

Condiciones:

5	Fase Móvil A (A)	Agua al 95 %/ metanol al 5 % con ácido fórmico al 0,1 %
	Fase Móvil B (B)	Metanol al 95 %/agua al 5 % con ácido fórmico al 0,1 % % % %
	Columna	XBridge C18, 5 µm 4,6 x150 mm
10	Temperatura de Columna	Ambiente
	gradiente LC	Lineal 5-95 % de B en 5,5 min, mantener a 95 % de B a 7,5 min
	Velocidad de Flujo LC	1,2 mL/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
15	Forma de ionización	Ionización mediante electrospray; positivo/negativo

Método 3 de LCMS: (APCI, 20 min)**20 Instrumentos y condiciones:**

HPLC-Agilent 1100 series.

Columna: Agela Technologies Durashell C18, 3 µm, 4,6 x 50 mm) .

Fase Móvil A: ACN + TFA al 0,1 %.

Fase Móvil B: Agua + TFA al 0,1 %.

Gradiente:

	Tiempo (min)	% de B
5	00	95
	15	05
	18	05
	20	95

Velocidad de Flujo: 1 mL/min.

10 Temperatura de Columna: Ambiente.

Detector: 254 nm.

15

20

Método 4 de LCMS (ESI, método de 2,5 min):**Instrumentos y condiciones:**

	HPLC: Waters Acquiti	MS: Detector de Masa Waters ZQ
5	Binary Solvent Manager	
	UV: Waters Acquiti PDA	
	Fase Móvil A (A)	agua al 95 %/acetonitrilo al 5 % con ácido fórmico al 0,1 % en
10		formiato de amonio 10 mM
	Fase Móvil B (B)	Acetonitrilo al 95 %/agua al 5 % con ácido fórmico al 0,09 %
	Columna	Waters Acquiti UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50mm
15	Temperatura de Columna	35 °C
	gradiente LC	5-100 % de B en 2,0 min, mantener 100 % de B a 2,2 min
	Velocidad de Flujo LC	0,6 mL/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
20	Modo de ionización	Ionización mediante electrospray; positivo/negativo

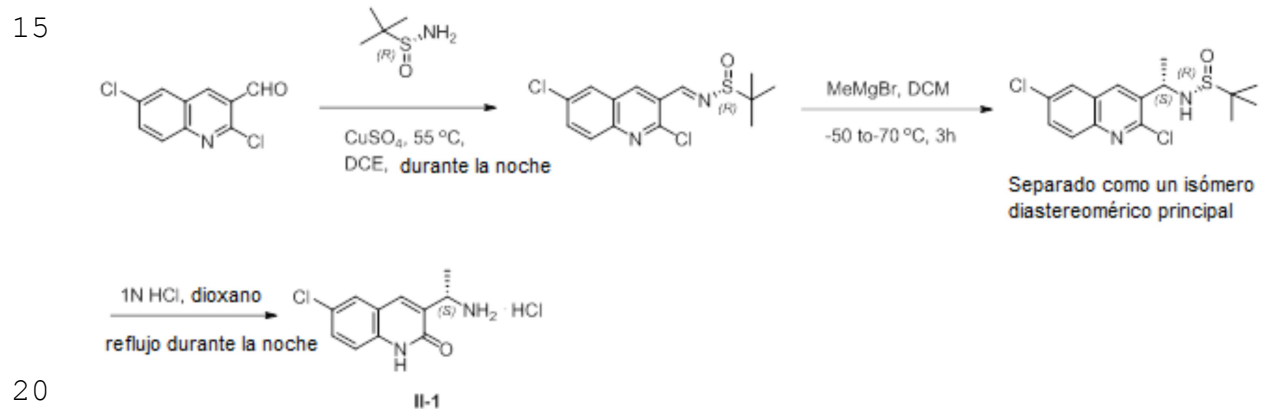
Abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en el resto de la presente:

	Ac ₂ O	anhídrido acético
5	ACN	acetonitrilo
	BOP	4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)bencensulfinato de amonio
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
10	CuSO ₄	sulfato de cobre
	δ	cambio químico
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
15	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DME	dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMP	Peryodinano Dess-Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'

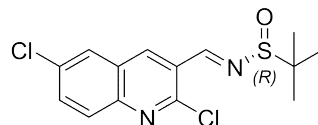
		etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	ee	exceso enantiomérico
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	^1H NMR	resonancia magnética nuclear de protones
	HOAc	ácido acético
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-
10		tetrametilisouronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HOBt	hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	hertz
15	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato de potasio
	K_2CO_3	carbonato de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
20	(M+1)	masa + 1
	m-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MeMgBr	bromuro de metil magnesio
	MS	espectrometría de masas

NaBH ₄	borohidruro de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]- dicloropaladio (II)
5 Paladiotetraquis	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
Rt	tiempo de retención
TBDMS-Cl	cloruro de terc-butil-dimetilsililo
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
10 TLC	cromatografía de capa delgada
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1 -- Intermedio II-1: clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona

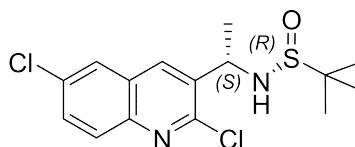


Etapa 1: **(R,E)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**



A una mezcla de 2,6-dicloroquinolin-3-carbaldehído (15,0 g, 66,37 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,85 g, 73,14 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 mL) se le agregó CuSO₄ (16,0 g, 100,25 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se agitó a 55 °C durante la noche. Luego de que las TLC y MS mostraran una desaparición completa de los materiales
 10 iniciales, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de celite se enjuagó luego con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó hasta secarse al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (0 a 25 % de hexanos/EtOAc) para
 15 proporcionar el compuesto del título, (R,E)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (17.7 g, 81 % de rendimiento).

Etapa 2: **(R)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**
 20



A una solución de (*R,E*)-*N*-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,85 g, 26,88 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 mL) a -60 °C se le agregó por goteo MeMgBr (solución 3M en éter dietílico, 13,5 mL, 40,54 mmol).

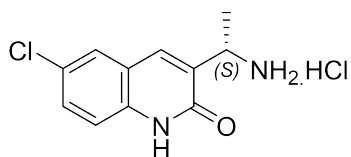
5 La mezcla de reacción resultante se agitó de alrededor de -60 a -50 °C durante 3 horas y luego se agitó a -20 °C durante la noche en una atmósfera de N₂. Luego de que las TLC y MS mostraran una desaparición completa de los materiales iniciales, se agregó NH₄Cl saturado (163 mL) a -20 °C y la

10 mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL x 3), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO₂: columna Gold; gradiente; hexanos a 100 % de EtOAc)

15 para proporcionar el compuesto del título, (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (5,8 g, 63 % de rendimiento).

Etapa 3: clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-

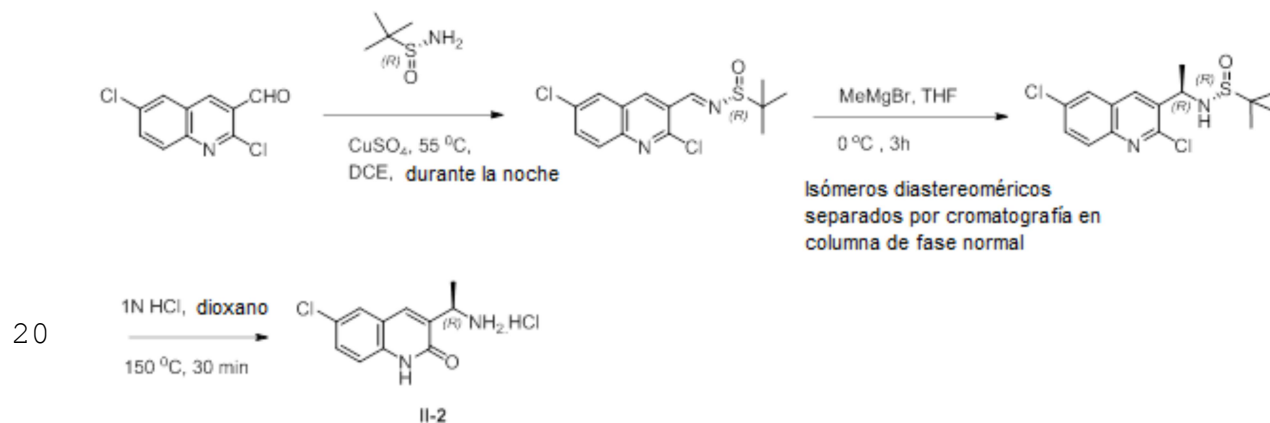
20 **2(1*H*)-ona (II-1).**



Una mezcla de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (6,6 g, 19,13 mmol) en 1,4-dioxano (41 mL) y HCl 1N (41 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Los solventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua caliente y se liofilizó. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título **II-1** como un sólido amarillo (9,0 g, ee: 98,4 %), ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,4 (*br s*, 1 H), 8,32 (*br s*, 2 H), 8,07 (*s*, 1 H), 7,85 (*d*, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,40 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, $J = 8,5$ Hz, 3 H). LCMS (Método 3): Rt 3,42 min, m/z 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2-- Intermedio II-2: clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona.



Etapas 1: (R)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una mezcla de 2,6-dicloroquinolin-3-carbaldehído (500 mg, 2,21 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (295 g, 2,43 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se le agregó CuSO₄ (530 mg, 3,31 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se agitó a 55 °C durante 18 horas. Luego de que que las TLC y MS mostraran una desaparición completa de los materiales iniciales, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de celite se enjuagó luego con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó hasta secarse al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema ISCO® de cromatografía (SiO₂; hexanos a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, (R)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (510 mg, 70 % de rendimiento).

Etapas 2: (R)-N-((R)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

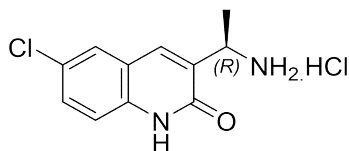
20

A una solución de (R)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (505 mg, 1,534 mmol) en THF anhidro (8 mL) a 0 °C se le agregó por goteo MeMgBr (solución 3M en éter dietílico, 0,56 mL, 1,687 mmol). La mezcla se

agitó a 0 °C durante 3 horas en una atmósfera de N₂. Luego de que las TLC y MS mostraron desaparición completa de los materiales iniciales, se agregó NH₄Cl saturado (5mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO₂; hexanos a 80 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como el isómero *R,R* como un sólido amarillo claro (200 mg, 38 %) y el isómero *R,S* como un sólido amarillo claro (93 mg, 18 % de rendimiento).

Etapa 3: clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).

15

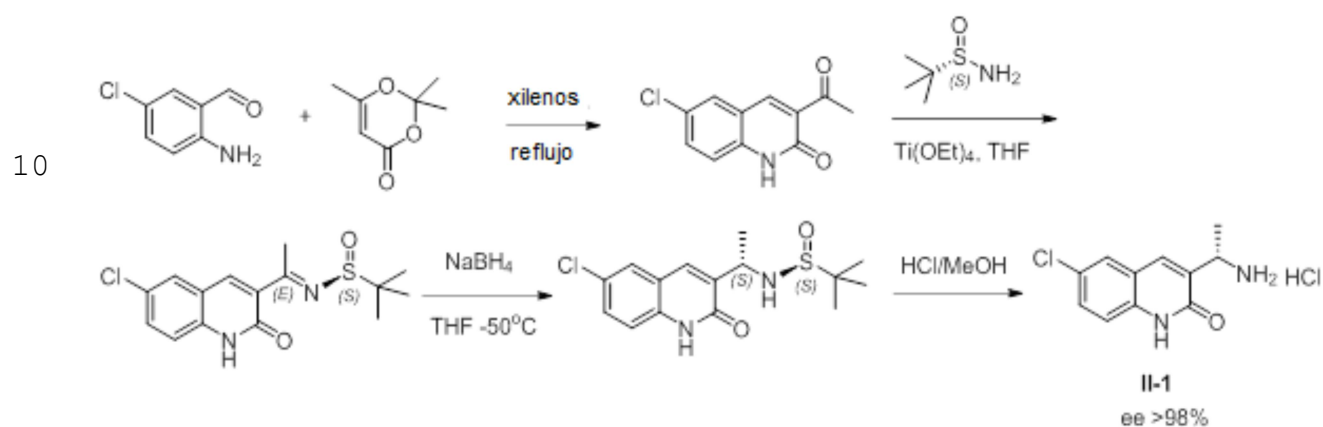


20

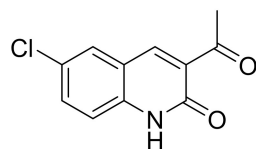
Una mezcla de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (190 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y HCl 1N (1,1 mL, 1,1 mmol) se calentó a 150 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua caliente y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **II-2** como un sólido amarillo (148 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,35 (*br s*, 1 H), 8,28 (*br s*, 2 H), 8,05 (*s*, 1 H), 7,86 (*d*, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,40 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, $J = 8,5$ Hz, 3 H). LCMS (Método 3): Rt 3,40 min, m/z 223,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3 -- Un abordaje alternativo para el Intermedio II-1



15 *Etapa 1: 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona.*

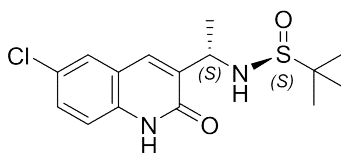


Una mezcla de 2-amino-5-clorobenzaldehído (0,5 g, 3,21 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,594 g, 4,18 mmol) en xilenos (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con xilenos dos veces para proporcionar el compuesto del título,

3-acetil-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona (330 mg, 46,3 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,22 (br, 1 H), 8,41 (s, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 222,94 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: propan-2-sulfinamida de ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo.

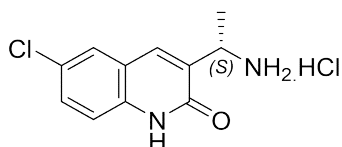
10



Una mezcla de tetraetoxititanio (144 mg, 0,632 mmol), (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (38,3 mg, 0,316 mmol) y 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona (70 mg, 0,316 mmol) en THF (20 mL) se calentó a 80 °C durante la noche y se enfrió después a temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó NaBH_4 (59,7 mg, 1,579 mmol) a -50 °C. La mezcla se calentó entonces lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MeOH (2 mL) para inactivar el NaBH_4 en exceso y luego se le agregó agua. La mezcla resultante se filtró para extraer los sólidos y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® mediante el uso de una columna de SiO_2 de 25 g con elución de gradiente

(20 % a 100 % de EtOAc/Hexanos, luego 0-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar (S)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (39 mg, 38 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,05 (br, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,76 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 1,44 (d, $J = 6,82$ Hz, 3 H), 1,18 (s, 9 H). LCMS (Método 1): Rt 2,22 min; m/z 327,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

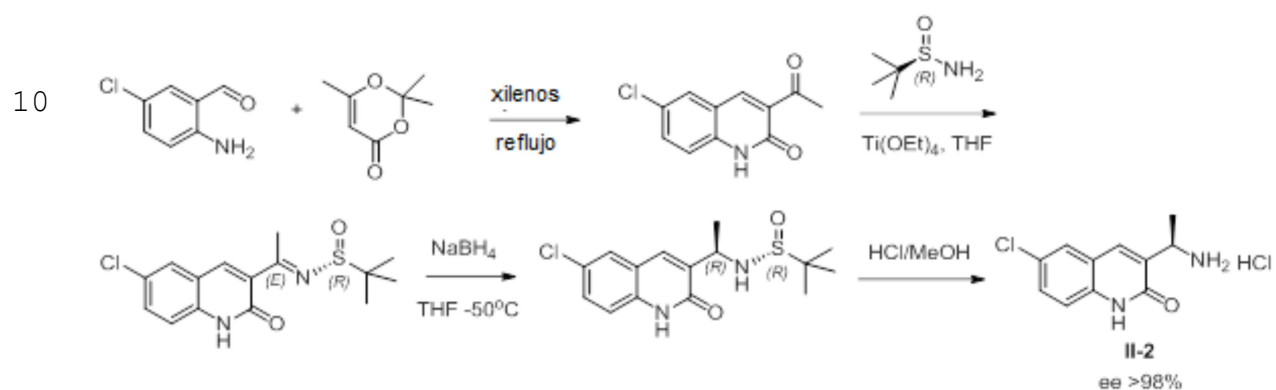
10 **Etapla 3: clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-1).**



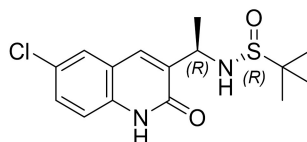
15 A una solución de propan-2-sulfinamida ((S)-N-((S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo (150 mg, 0,459 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl (2 mL, 8,0 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le agregó 6 mL de éter
20 etílico y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con éter etílico (2 x) y después se secó para proporcionar clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (50 mg, 42 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,4 (br s, 1 H), 8,32 (br s, 2

61
 H), 8,07 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J_1 =$
 8,8 Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,40-
 4,45 (m, 1 H), 1,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt
 1,22 min, m/z 223,1 $[M+H]^+$. La pureza enantiomérica (ee %) de
 5 **II-1** (>98 %) se determinó mediante análisis HPLC quiral.

**Ejemplo 4 - Abordaje alternativo para el clorhidrato de (R)-
 3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2) .**



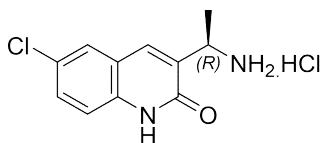
Etapas 1: ((R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo propan-2-sulfinamida



Una mezcla de tetraetoxititanio (412 mg, 1,805 mmol) (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (131 mg, 1,083 mmol) y 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (160 mg, 0,722 mmol) en THF (20 mL) se calentó a 80 °C durante la noche, luego se enfrió a

temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó NaBH₄ (137 mg, 3,61 mmol) -50 °C. La mezcla entonces se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MeOH (2 mL) para inactivar el NaBH₄ en exceso y luego se agregó agua. La mezcla resultante se filtró para extraer los sólidos y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® mediante el uso de una columna de SiO₂ de 25 g con elución de gradiente (20 a 100 % de EtOAc/Hexanos, luego 0-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar propan-2-sulfinamida de ((R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo (157 mg, 66 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,31 (br, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,07-7,22 (m, 2 H), 5,86 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 6,94 Hz, 3 H), 1,32 (s, 9H). LCMS (Método 1): Rt 2,20 min, m/z 327,96 [M+H]⁺.

Etapa 2: clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).



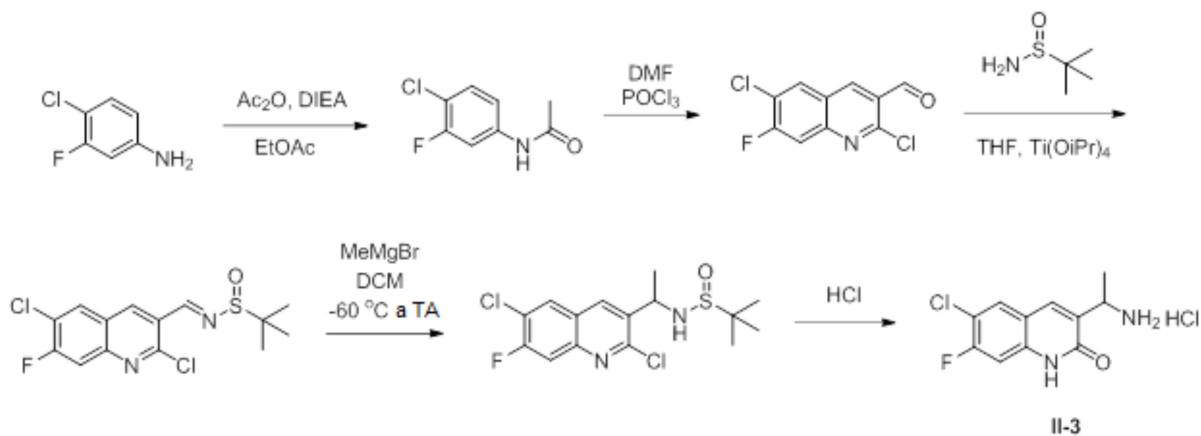
A una solución de ((R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-

dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (150 mg, 0,459 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl (2 mL, 8,00 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se agregó 6 mL de éter etílico y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con éter etílico (2 x), y después se secó para proporcionar clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (80 mg, 67 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,32 (*br s*, 1 H), 8,34 (*br*, 2 H), 8,06 (*s*, 1 H), 7,81 (*s*, 1 H), 7,58 (*d*, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 7,31 (*d*, *J* = 8,83 Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, *J* = 6,81 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 1,20 min, *m/z* 223,1 [M+H]⁺. La pureza enantiomérica (ee %) de **II-2** (>98 %) se determinó por análisis HPLC quirál.

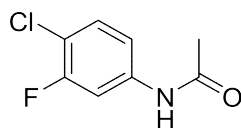
15

Ejemplo 5 -- Intermedio II-3: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona.

20



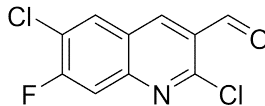
Etapa 1: N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida.



5 A una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,00 g, 68,7 mmol) y DIEA (13,2 mL, 76 mmol) en EtOAc (200 mL) se le agregó Ac₂O (7,1 mL, 75 mmol) por goteo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la reacción, la solución se
10 lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco. La LCMS y ¹H NMR concuerdan con N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida (12,39 g, 66,0 mmol, 96 % de rendimiento) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):
15 δ ppm 10,26 (s, 1 H), 7,77 (dd, J = 12,17, 2,20 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,60, 8,60 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 188 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído.

20



Se tapó un tubo con un tapón y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DMF (9,5 mL, 123 mmol) mediante jeringa

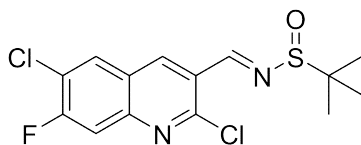
y después se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo POCl_3 (37 mL, 397 mmol) mediante jeringa (durante 25 minutos). La solución roja se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 20 minutos), luego se extrajo el tapón y la

5 mezcla se trató con *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida (7,00 g, 37,3 mmol). Luego se selló el tubo y la solución se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se pipeteó en hielo, lo que produjo la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recolectó en un embudo Buchner y se lavó con

10 agua (500 mL), durante lo cual se disolvió la mayoría del precipitado. La torta de filtración se secó para proporcionar 427,6 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro. La LCMS y ^1H NMR coinciden con 2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído impuro (427,6 mg, 1,752 mmol, 4,70 % de rendimiento). El material se usó sin purificación

15 adicional. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,36 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H). LCMS (Método 1): m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

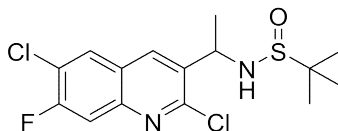
20 *Etapa 3: N-((2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.*



Una mezcla de 2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído (424,4 mg, 1,739 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (253,8 mg, 2,094 mmol) se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Entonces se agregó THF (4 mL) e isopropóxido de titanio (IV) (Ti(O^{*i*}Pr)₄) (1,00 mL, 3,41 mmol) mediante jeringa y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la reacción, esta se inactivó al añadir por goteo NH₄Cl acuoso saturado (2 mL). La mezcla se trituroó con EtOAc (100 mL), y el sólido se recolectó en un embudo Buchner y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar 574,3 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Las LCMS y ¹H NMR coinciden con (*E*)-*N*-((2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (574,3 mg, 1,654 mmol, 95 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,13 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 10,26 Hz, 1 H), 1,25 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 347 [M+H]⁺.

20

Etapla 4: *N*-(1-(2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

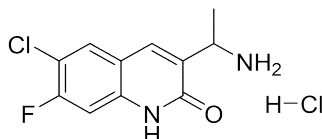


Se colocó *N*-((2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (573,6 mg, 1,52 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se
5 agregó DCM (14 mL) y la suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60 °C). Luego se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter etílico, 0,83 mL, 2,490 mmol). La reacción se agitó a -60 °C durante varias horas, y después a -20 °C
10 durante la noche. La mezcla se colocó en un baño de hielo y se trató por goteo con agua (7 mL). La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Se agregó gel de sílice a los extractos combinados y la muestra se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó mediante
15 cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (eluído con 0 a 100 % de EtOAc en hexanos y con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 226,3 mg del compuesto del título como un sólido amarillento. La LCMS y ¹H NMR coinciden con *N*-(1-(2,6-
20 dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (226,3 mg, 0,623 mmol, 25,02 % de rendimiento). ¹H NMR indicó un diastereómero único. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,52 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 10,26 Hz, 1 H), 5,66 (d, *J* = 6,16 Hz, 1 H), 4,83 (q,

$J = 6,60 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 1,60 \text{ (d, } J = 6,74 \text{ Hz, } 3 \text{ H}), 1,13 \text{ (s, } 9 \text{ H)}.$

LCMS (Método 1): m/z 363 $[M+H]^+$.

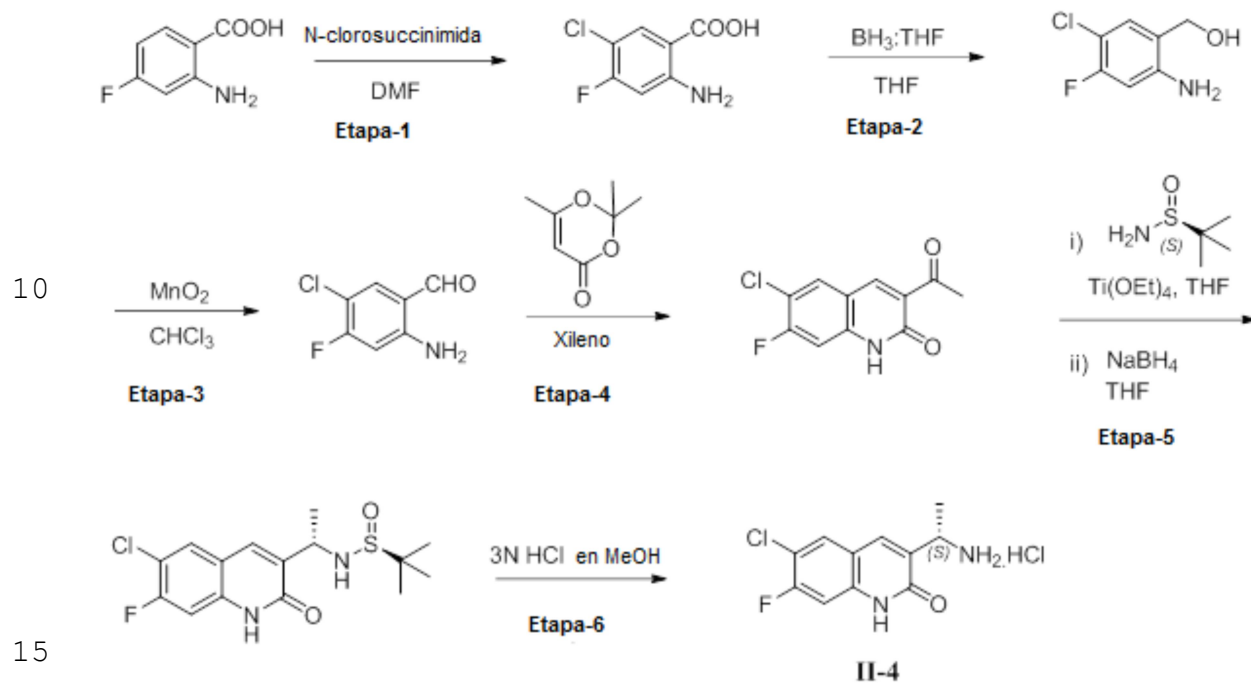
Etapa 5: **clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (II-3).**



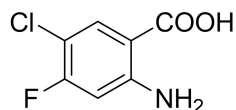
Una muestra de *N*-(1-(2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-
 10 2-metilpropan-2-sulfinamida (226,3 mg, 0,623 mmol) se mezcló
 con 1,4-dioxano (3,5 mL) y HCl al 3,6 % (acuoso, 3,5 mL) y se
 agitó a 95 °C durante la noche; el material ingresó
 rápidamente en la solución después de calentarse. Una vez que
 la LCMS mostró que se había completado la reacción, la
 15 solución se evaporó a presión reducida. El residuo se
 disolvió en MeOH (~10 mL), se trató con heptano (~15 mL), y
 se evaporó nuevamente a presión reducida. El residuo
 resultante se trituro después con Et₂O, se recolectó en un
 embudo Hirsch y se lavó con Et₂O (20 mL) para proporcionar
 20 179,8 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.
 Las LCMS y ¹H NMR coinciden con clorhidrato de 3-(1-
 aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (179,8 mg,
 0,649 mmol, 104 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-
 d₄): δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,62 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 7,23$

(*d*, $J = 9,97$ Hz, 1 H), 4,53 (*q*, $J = 6,84$ Hz, 1 H), 1,68 (*d*, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 241 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6 -- Intermedio II-4: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona (II-4)



Etapa 1: ácido 2-Amino-5-cloro-4-fluorobenzoico



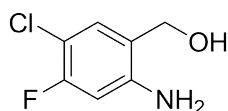
20

Se disolvió ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (50 g, 322,6 mmol) en 700 mL de DMF y se agregó por partes N-clorosuccinimida (41 g, 305,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,

se vertió en agua fría para obtener el sólido. El sólido se filtró y se disolvió en EtOAc, luego se agregó NaCl saturado (300 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se secó la fase orgánica combinada (Na_2SO_4) y se evaporó hasta
5 obtener un sólido marrón (42 g, 69 %) como el producto deseado de ácido 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzoico.

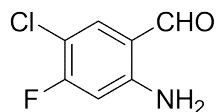
Etapa 2: (2-Amino-5-cloro-4-fluorofenil)metanol

10



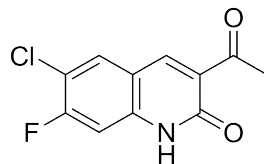
Se disolvió ácido 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzoico (42 g, 221 mmol) en 100 mL de THF y se agregó por goteo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (712 mL de solución 1 M en THF, 712 mmol) durante un período de 1
15 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche (18 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se agregó solución de NaCl saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó
20 (Na_2SO_4), se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 0-100 % de hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (17 g, 45 %).

Etapa 3: 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzaldehído



5 A una solución de (2-amino-5-cloro-4-fluorofenil)metanol (22 g, 125,7 mmol) en 1000 mL de cloroformo se le agregó MnO₂ (109 g, 1250 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se evaporó. El producto bruto
10 resultante se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto puro como un sólido marrón (19 g, 87 %).

15 **Etapa 4: 3-acetil-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona**

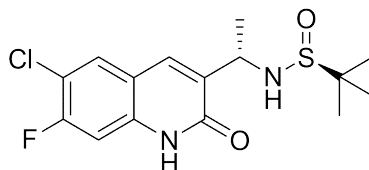


Una mezcla de 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzaldehído (14 g, 173,6 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (16 mL, 121 mmol) en *m*-xileno (500 mL) se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recolectado se lavó con *m*-xileno y se secó para proporcionar el producto deseado (9,6 g, 50 %) como

un sólido blancuzco.

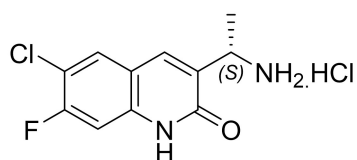
Etapa 5: propan-2-sulfinamida de (S)-N-((S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo.

5



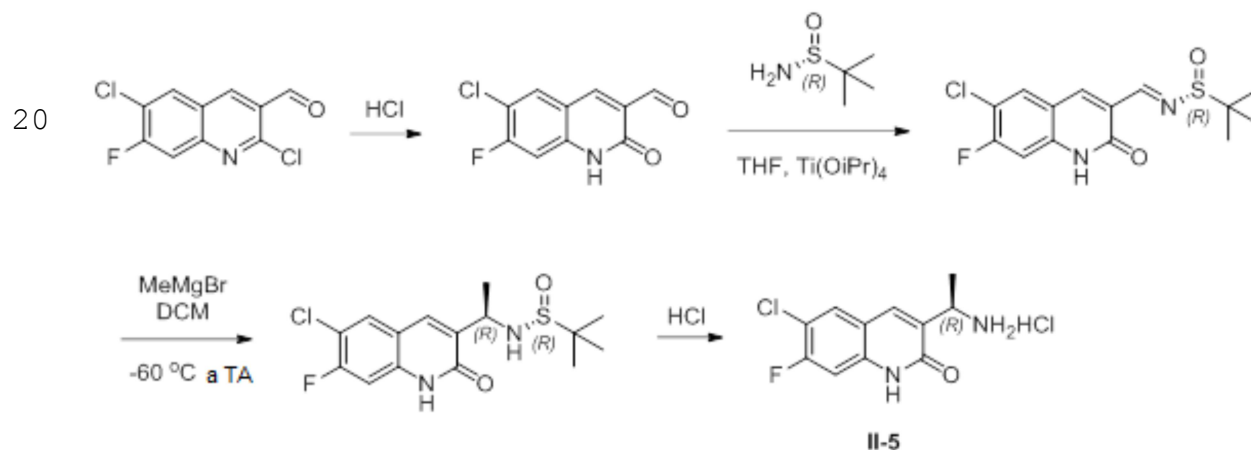
A una mezcla de 3-acetil-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (6,4 g, 26,7 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,85 g, 40,06 mmol) en THF (450 mL) se le agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (14 mL, 66,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a -60 °C y se le agregó por partes NaBH_4 (5,1 g, 134 mmol) y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de NaBH_4 se inactivó con MeOH (20 mL), después con agua (20 mL) y EtOAc (300 mL). La solución se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se recuperó en un embudo separador y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : hexanos/ i PrOH 0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título (4.5 g, 49 %) como un sólido amarillo.

Etapa 6: HCl de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-

2(1H)-ona. (II-4)

5 A una mezcla de propan-2-sulfinamida de (*S*)-N-((*S*)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo
(3,5 g, 10.1 mmol) en MeOH (80 mL) se le agregó HCl
metanólico 3N (80 mL, 121 mmol). La mezcla resultante se
agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla
10 se le agregó éter dietílico (60 mL) y el sólido resultante se
filtró y se secó para proporcionar el producto deseado **II-4**
(2,1 g, 75 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
d₆): δ 12,40 (br s, 1H), 8,24 (br s, 2H), 8,07- 8,05(m, 2H),
7,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,5-4,15 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,8
15 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Rt 3,47 min, *m/z* 241,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7 -- Intermedio II-5: (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona

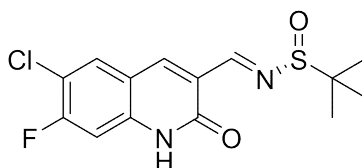


Etapa 1: **6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído**

Se calentó 2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído (2,56 g, 10,49 mmol) a reflujo en HCl concentrado (12M, 100 mL) durante la noche, durante la cual el material no pareció entrar en solución. La mezcla se dejó enfriar, luego se vertió en agua (750 mL). La suspensión se filtró en un embudo Buchner, se lavó con agua (750 mL), y se secó para proporcionar 6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído impuro (2,1991 g, 9,75 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón rojizo. El material podía utilizarse tal cual se encontraba. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,28 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=10,26$ Hz, 1 H). LCMS: m/z +226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: **(R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

20



Una mezcla de 6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (2,20 g, 9,75 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (1,42 g, 11,72 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó mediante jeringa THF (20 mL) e isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,8 mL, 19,79 mmol) y la suspensión

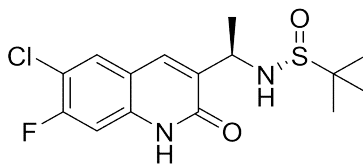
5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día, durante lo cual la mezcla se oscureció. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición por goteo de NH_4Cl acuoso saturado, lo que produjo la precipitación. La mezcla se trituroó con EtOAc (400 mL) y se filtró en un embudo Buchner.

10 La torta de filtración se sonicó luego en 300 mL de EtOAc durante 15 minutos. La mezcla se filtró en un embudo Buchner, y se combinaron los filtrados de ambas filtraciones. La solución filtrada combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó a presión reducida para

15 proporcionar propan-2-sulfinamida de (R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilo (3,22 g, 9,79 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,40 (*br s*, 1 H), 8,75 (*br s*, 1 H), 8,65 (*s*, 1 H), 8,27 (*d*, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 7,25 (*d*, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 1,20 (*s*, 9 H). LCMS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Etapa 3: **(R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**



Se colocó (R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-

5 dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida
 (3,22 g, 9,79 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml
 en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DCM (100 mL) y la
 suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo
 seco/cloroformo (a aproximadamente -60 °C). Se agregó por

10 goteo bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter, 10 mL,
 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante
 varias horas y después se dejó calentar a temperatura
 ambiente durante la noche, lo que produjo una solución roja.
 La solución se enfrió después en un baño de hielo, se trató

15 por goteo con agua (40 mL) y se concentró a presión reducida.
 La suspensión resultante se diluyó con agua (300 mL) y se
 lavó con EtOAc. La emulsión resultante se dejó separar
 durante la noche. Se separaron las capas y se agregó gel de
 sílice a la capa orgánica. La mayoría del solvente se evaporó

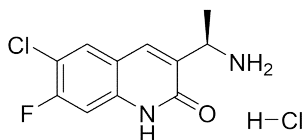
20 a presión reducida. Se agregó MeOH y heptano y la mezcla se
 evaporó a presión reducida hasta secarse. El material se
 purificó mediante cromatografía en columna en un Sistema de
 cromatografía MPLC Biotage® (con una columna de gel de sílice
 de 50 g; elución con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos, con

elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (774,3 mg, 2,245 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido verdoso.

5 La ^1H NMR mostró un diastereómero único. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 7,92 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 10,26 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 7,92 Hz, 1 H), 4,41 - 4,55 (m, 1 H), 1,37 (d, J = 6,74 Hz, 3 H), 1,12 (s, 9 H). LCMS: m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Etapas 4: clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (II-5).



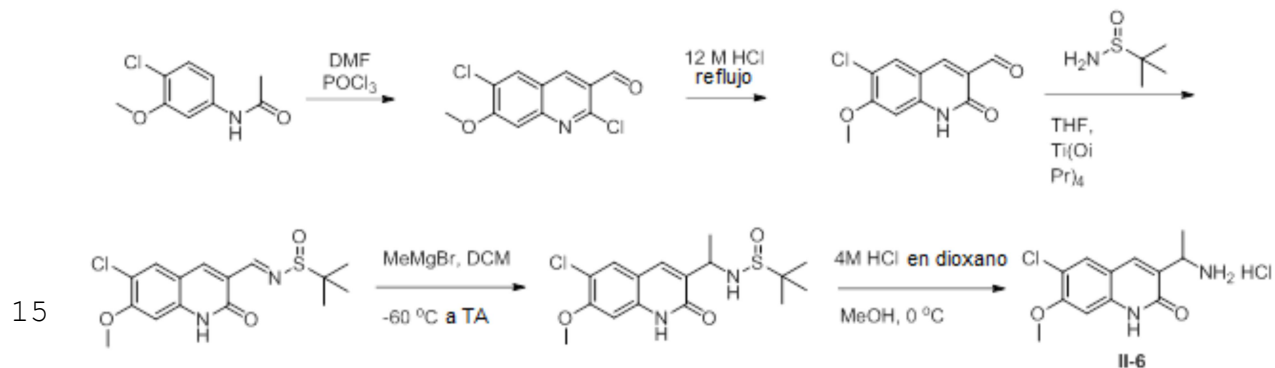
15

Una solución de (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (773 mg, 2,242 mmol) en MeOH (20 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con HCl 4M en dioxano (12 mL), durante lo cual el material llegó a solución. La reacción se agitó durante 25 minutos, tiempo en el cual se formó el precipitado. Los solventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituroó con éter etílico (50 mL), luego se recolectó el sólido en un embudo Hirsch y

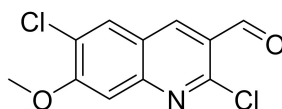
20

se lavó con más éter etílico (50 mL) para proporcionar clorhidrato de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (613,5 mg, 2,214 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,67$ Hz, 1 H), 4,51 (q, $J = 6,64$ Hz, 1 H), 1,66 (d, $J = 7,04$ Hz, 3 H). LCMS: m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8 -- Intermedio II-6: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona.



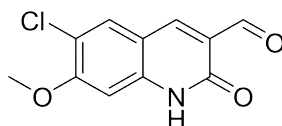
Etapas 1: 2,6-dicloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído.



20 Se tapó un tubo con un tapón y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó por jeringa DMF (6,4 mL, 83 mmol) y después se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo POCl_3 (25 mL, 268 mmol) mediante jeringa (durante 20 minutos). La solución roja se dejó calentar a temperatura

ambiente (durante 20 minutos), luego se extrajo el tapón y la mezcla se trató con *N*-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (5 g, 25,05 mmol). Se selló el tubo y la solución se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se pipeteó luego en hielo, lo que produjo la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recolectó en un embudo Buchner, se lavó con agua (1200 mL) y se secó para proporcionar 5,06 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con 2,6-dicloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído (5,06 g, 19,76 mmol, 79 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,33 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 *Etapa 2: 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído.*



20 Se calentó 2,6-Dicloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído (5,06 g, 19,76 mmol) a reflujo en HCl concentrado (12M, 185 mL) durante la noche. El material entró en solución durante el calentamiento y luego se precipitó un sólido durante la reacción. La mezcla se dejó enfriar y después se vertió en

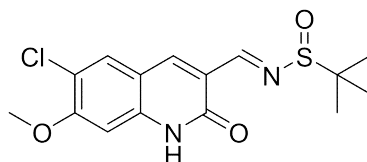
agua (1500 mL), lo que produjo una precipitación adicional. La suspensión se filtró en un embudo Buchner, se lavó con agua (1500 mL) y se secó para proporcionar 4,04 g del compuesto del título como un sólido marrón amarillento. Los

5 LCMS y ^1H NMR son consistentes con 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (4,04 g, 17,00 mmol, 86 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,22 (s, 1 H), 10,16 - 10,18 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 238

10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: ***N*-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**

15

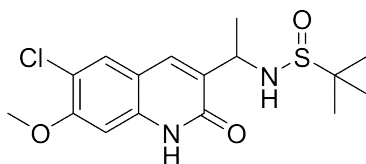


Una mezcla de 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (2,00 g, 8,42 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (1,22 g, 10,07 mmol) se colocó en una atmósfera

20 de nitrógeno. Se agregó mediante jeringa THF (20 mL) e isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,0 mL, 17,06 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la reacción, la reacción se inactivó mediante

adición por goteo de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla se trituro con EtOAc (450 mL), se filtró luego a través de Celite® 545, y el Celite® se lavó adicionalmente con EtOAc (200 mL). La torta de filtración se sonicó después en EtOAc (450 mL) durante 15 minutos, luego se filtró en un embudo Buchner. Se combinaron los dos filtrados, se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron a presión reducida para proporcionar 1,01 g del compuesto del título como un sólido amarillo. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con (E)-N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,01 g, 2,96 mmol, 35,2 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 4: N-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



Se colocó N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (265 mg, 0,778 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de

nitrógeno. Se agregó DCM (7 mL) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60 °C). Se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter, 0,80 mL, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -

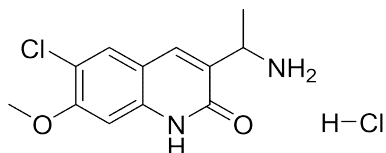
5 60 °C durante varias horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, lo que produjo una solución anaranjada. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la reacción, la suspensión se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con agua (3 mL). La mezcla

10 resultante se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con EtOAc (75 mL + 20 mL). Se agregó gel de sílice y el EtOAc se evaporó a presión reducida para proporcionar una masa globular húmeda. Se agregó heptano y MeOH, y la mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar un polvo. El

15 material se purificó mediante cromatografía en columna en un Sistema de cromatografía MPLC Biotage® (eluído con 0 a 4,2 % de MeOH en DCM, con elución isocrática cuando se eluyeron los picos). Las fracciones del producto proporcionaron 152,7 mg del compuesto del título como una espuma maleable azul-verde.

20 Las LCMS y ¹H NMR coinciden con *N*-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (152,7 mg, 0,428 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS (Método 1): *m/z* 357 [M+H]⁺.

Etapa 5: **clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (II-6).**

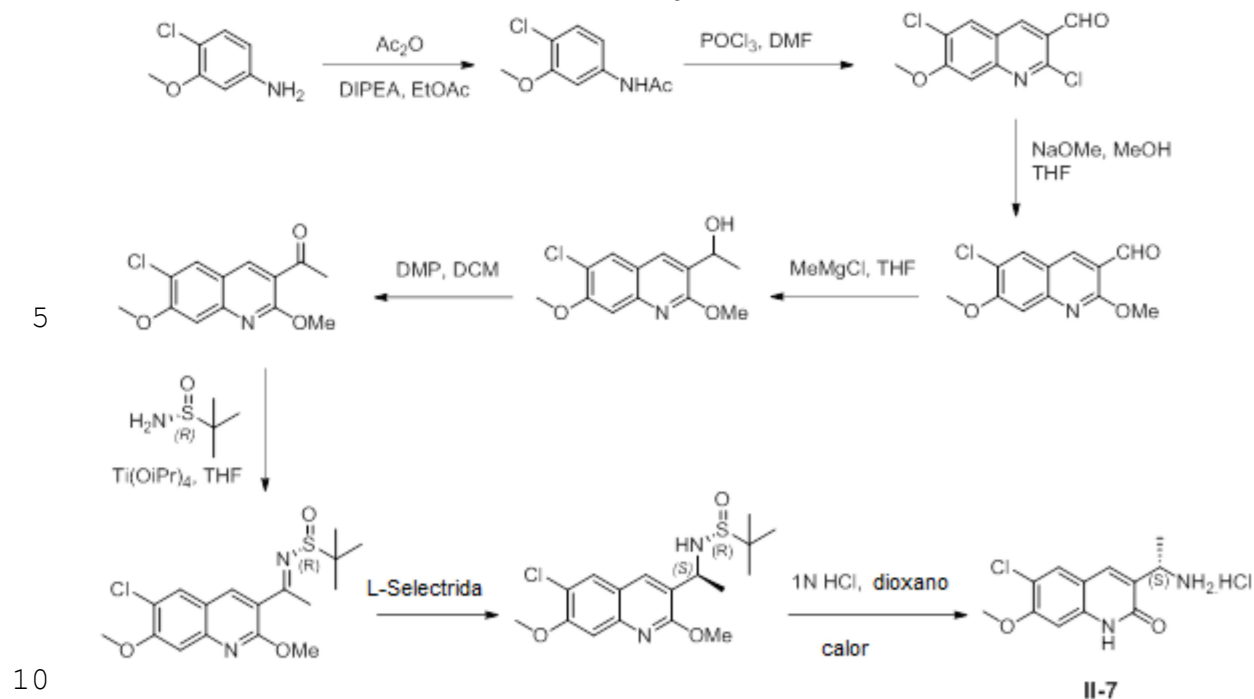


5

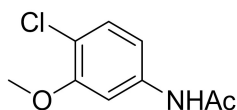
Una solución de propan-2-sulfinamida de *N*-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilo (149,6 mg, 0,419 mmol) en MeOH (3,8 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con 4M HCl en 1,4-dioxano (2,2 mL). La reacción se agitó durante 25 minutos, tiempo en el cual se formó una cantidad pequeña del precipitado. Los solventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituroó con 10 mL de éter etílico, se recolectó luego en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para proporcionar 115,6 mg del compuesto del título como un sólido verde claro. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (115,6 mg, 0,400 mmol, 95 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,51 (q, J = 6,84 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 9 -- Intermedio II-7: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona.



Etapas 1: N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida



15

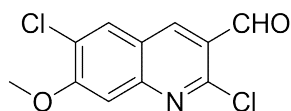
A una solución de 4-cloro-3-metoxianilina (50 g, 317 mmol) y DIPEA (110 mL, 635 mmol) en CH_2Cl_2 (700 mL) se le agregó anhídrido acético (36 mL, 381 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó luego con agua (250 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar

20

N-(4-cloro-3-metoxi fenil)acetamida (71 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

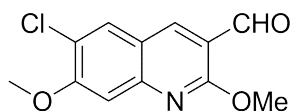
Etapa 2: 2,6-dicloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído

5



A POCl_3 (450 g, 274 mL, 2,95 mol) se le agregó por goteo DMF anhidro (83,5 g, 89 mL, 14 mol) en un matraz de 2 L. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Después de esto, se agregó *N*-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (65 g, 327 mmol) por partes a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente en solución de NaHCO_3 acuosa. La precipitación obtenida se filtró, se lavó con agua (100 mL x 3) y después se secó en un horno al vacío para proporcionar 60 g de compuesto del título (73 %).

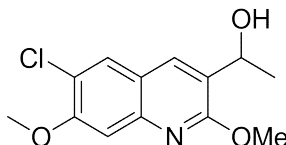
Etapa 3: 6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-carbaldehído



A 2,6-dicloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído (40 g, 157

mmol) en MeOH (1 L) y THF (200 mL) se le agregó NaOMe (16,9 g, 314 mmol) por partes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se inactivó
 5 mediante adición de solución acuosa de NH₄Cl (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con hexanos/EtOAc (3:1) para proporcionar el producto deseado
 10 (37,89 g, 96 %) como un sólido amarillo.

Etapas 4: 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanol



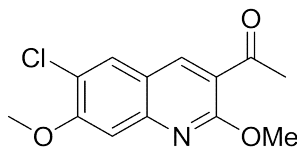
15

A una solución de 6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-carbaldehído (36,74 g, 151 mmol) en THF (1 L) a -78 °C se le agregó una solución de MeMgCl en THF (3 M, 75,5 mL, 226 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y
 20 después se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (250 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (3:1) para

proporcionar el compuesto del título (38,06 g, 91 %).

Etapa 5: 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanona

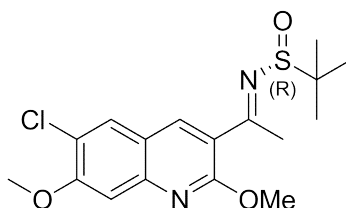
5



A 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanol (36,74 g, 137,6 mmol) en CH₂Cl₂ (1 L) a 0 °C se le agregó por partes DMP (70,0 g, 165,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃. Luego de agitar durante 15 minutos, ambas capas se tornaron transparentes. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (100 mL X 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (4:1) para proporcionar el compuesto del título (30,02 g, 80 %) como un sólido blanco.

Etapa 6: (R,E)-N-(1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

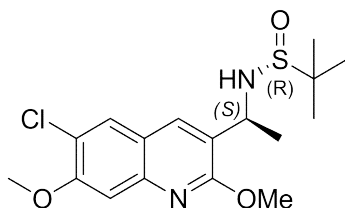
20



A 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanona (30,07 g, 113,5 mmol) en THF/tolueno (100 mL/1 L) a temperatura ambiente se le agregó (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (27,5 g, 227 mmol,) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (97 mL, 340,5 mmol). La reacción se
 5 sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark. Después de someter a reflujo a la reacción durante 4 horas y extraer 300 mL del solvente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se extrajo al vacío y se agregaron 200 mL de EtOAc al residuo, seguido por 100 mL de solución acuosa
 10 saturada de NaHCO_3 . Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una almohadilla de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (1:1) para
 15 proporcionar el compuesto del título (34,28 g, 82 %).

Etapa 7: (R)-N-((S)-1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

20

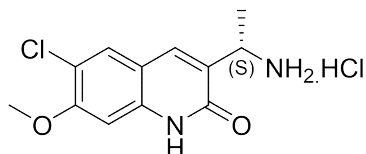


A (*R,E*)-*N*-(1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (34,28 g, 93,15 mmol) en THF (600

mL) a -78°C se le agregó L-selectrida 1 M (121 mL, 121 mmol) en THF por goteo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con solución saturada acuosa de NH_4Cl (300 mL) y después se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (29,27 g, 85 %).

10

Etapa 8: sal de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (II-7).



15

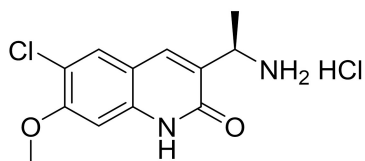
A (R)-N-((S)-1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (30,35 g, 82 mmol) en dioxano (250 mL) se le agregó HCl 2 N (250 mL) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se extrajo al vacío. El residuo en bruto obtenido se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó adicionalmente mediante trituration ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{hexano}$) para obtener compuesto del título puro **II-7** (17,65 g, 75 %) como un sólido blanco. ^1H

20

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,18 (s, 1H), 8,24 (br, s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,02 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,87 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Rt 3,48 min, m/z 253,1 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 10 -- Intermedio II-8: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



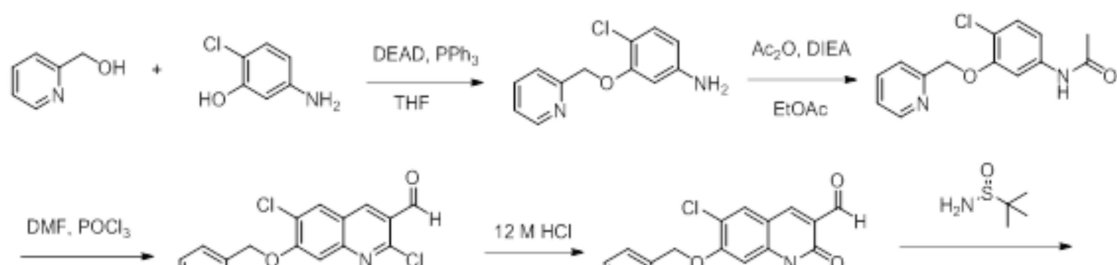
10

El compuesto del título **II-8** se preparó en el mismo procedimiento descrito para **II-7**, salvo que se utilizó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida en la Etapa 6 (Esquema 3). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,48 (q, J = 6,84 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,74 Hz, 3 H). LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 11 -- Intermedio II-9: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi) quinolin-2(1H)-ona.

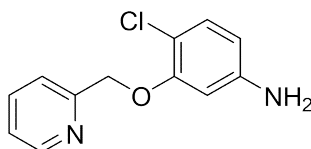
20



5

10

Etapas 1: **4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina.**

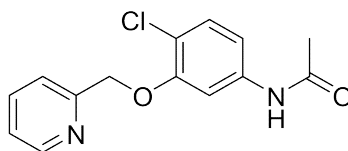


15 Una solución de 5-amino-2-clorofenol (2,00 g, 13,93 mmol
piridin-2-ilmetanol (1,4 mL, 14,51 mmol) y trifenilfosfina
(4,30 g, 16,39 mmol) en THF (250 mL) se colocó en una
atmósfera de nitrógeno y se trató con DEAD (2,6 mL, 16,42
mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la
20 noche. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la
reacción, la solución se trató con gel de sílice y se evaporó
a presión reducida. El material se purificó mediante
cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC
Biotage® (con una columna de gel de sílice de 340 g, elución

con 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, luego 2,3 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (2,29 g, 9,76 mmol, 70,0 % de rendimiento) con óxido de terifenilfosfina residual. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,55 - 8,62 (*m*, 1 H), 7,86 (*ddd*, $J = 7,77, 7,77, 1,76$ Hz, 1 H), 7,52 (*d*, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,35 (*dd*, $J = 6,89, 5,42$ Hz, 1 H), 7,02 (*d*, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 6,37 (*d*, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 6,15 (*dd*, $J = 8,50, 2,35$ Hz, 1 H), 5,28 (*s*, 2 H), 5,14 (*s*, 2 H). LCMS (Método 1,): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida.

15



20

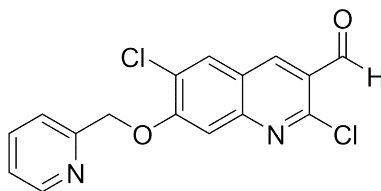
Una solución de 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (5,22 g, 22,24 mmol) y DIEA (4,30 mL, 24,62 mmol) en EtOAc (125 mL) se trató con Ac_2O (2,30 mL, 24,38 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se formó un precipitado blanco espeso. Se agregó EtOAc (300 mL) y la mezcla se agitó hasta disolverse la mayoría del precipitado. Luego se lavó la capa orgánica con agua y

salmuera (125 mL cada una), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se agregó gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (con una
 5 columna de gel de sílice de 100 g, elución con 0 a 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 3,23 g del compuesto del título como un sólido blanco. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (3,23 g, 11,67 mmol, 52,5 % de rendimiento) ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):
 10 δ ppm 10,06 (s, 1 H), 8,56 – 8,62 (m, 1 H), 7,87 (ddd, J = 7,80, 7,80, 1,80 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,33 – 7,40 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,02 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etap 3: **2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carbaldehído.**

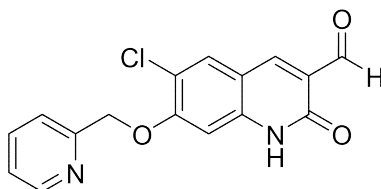
20



Se tapó un tubo con un tapón y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DMF (2,9 mL, 37,5 mmol) mediante jeringa y después se enfrió en un baño de hielo. Se agregó POCl_3

(11,4 mL, 122 mmol) por goteo mediante jeringa (durante 20 minutos). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 15 minutos) y se extrajo el tapón. La mezcla se trató con *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida
 5 (3,16 g, 11,42 mmol). Se volvió a sellar el tubo y la solución se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se pipeteó luego en hielo, lo que produjo la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recolectó en un embudo Buchner, se lavó con agua (500 mL) y se secó para
 10 proporcionar 2,88 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Las LCMS y ¹H NMR coinciden con 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carbaldehído (2,88 g, 8,64 mmol, 76 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm
 10,34 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,66 (br *d*, *J* = 4,10 Hz, 1 H),
 15 8,52 (s, 1 H), 7,92 – 8,01 (*m*, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (br
d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,41 – 7,50 (*m*, 1 H), 5,55 (s, 2 H).
 LCMS (Método 1): *m/z* 333 [M+H]⁺.

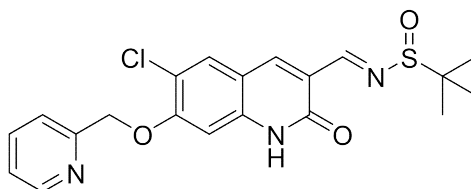
Etapa 4: **6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-**
 20 **dihidroquinolin-3-carbaldehído IV-3**



Una solución de 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carbaldehído (2,88 g, 8,64 mmol) en HCl concentrado (81 mL) se agitó a reflujo (temperatura del baño 100 °C) durante un día, tiempo en el cual la solución se tornó anaranjada. Se diluyó la solución con agua (900 mL), lo que produjo la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recolectó en un embudo Buchner, se lavó con agua (750 mL) y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar 2,27 g del compuesto del título como un sólido amarillo. Las LCMS y ¹H NMR coinciden con 6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído **IV-3** (2,27 g, 7,21 mmol, 83 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 10,16 - 10,19 (m, 1 H), 8,60 - 8,64 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,90 (ddd, *J* = 7,60, 7,60, 1,80 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H). LCMS (Método 1): *m/z* 315 [M+H]⁺.

Etapas 5: **(E)-N-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**

20



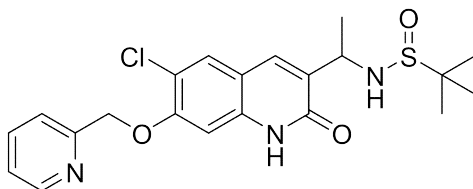
Se colocó una mezcla de 6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-

1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (2,27 g, 7,21 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (1,05 g, 8,66 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó THF (9 mL) e isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (4,3 mL, 14,68 mmol) mediante jeringa y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante un día. Una vez que la LCMS indicó que se había completado la reacción, el material se trituroó con EtOAc (400 mL), se filtró después a través de Celite® 545 y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 mL). La torta de filtración se sonicó en EtOAc (400 mL) durante quince minutos y después se filtró en un embudo Buchner. Se combinaron ambos filtrados y se lavaron con salmuera (250 mL). Se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (200 mL + 100 mL). Las tres capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron a presión reducida para proporcionar 1,44 g del compuesto del título como un sólido amarillo. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con (*E*)-*N*-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,44 g, 3,45 mmol, 47,8 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 4,10$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,90 (ddd, $J = 7,80, 7,80, 1,80$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 7,18, 4,54$ Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS

(Método 1): m/z 418 $[M+H]^+$.

Etapa 6: N-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

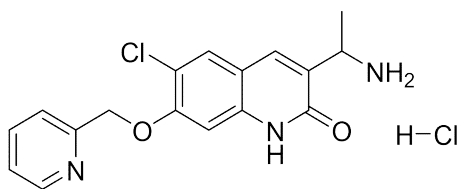
5



Se colocó propan-2-sulfinamida de (*E*)-*N*-((6-cloro-2-oxo-7-
 10 (piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-
 metilo (1,44 g, 3,45 mmol) en un matraz de fondo redondo de
 250 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DCM (27 mL) y
 la suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo
 (a aproximadamente -60 °C). Se agregó por goteo bromuro de
 15 metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter, 3,50 mL, 10,50 mmol). El
 baño frío se dejó calentar a temperatura ambiente durante la
 noche, lo que produjo una suspensión anaranjada. Una vez que
 la LCMS indicó que se había completado la reacción, la
 suspensión se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo
 20 con agua (10 mL) lo que produjo una emulsión. La emulsión se
 diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (400 mL). Se
 agregó gel de sílice a la capa orgánica y el solvente se
 evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante
 cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC

Biotage® (eluído con 0 a 6 % de MeOH en DCM con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 1,17 g del compuesto del título como una espuma maleable amarilla. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con *N*-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,17 g, 2,70 mmol, 78 % de rendimiento). La NMR indicó una mezcla de diastereómeros. LCMS (Método 1): m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Etapla 7: clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1*H*)-ona (II-9).**



15

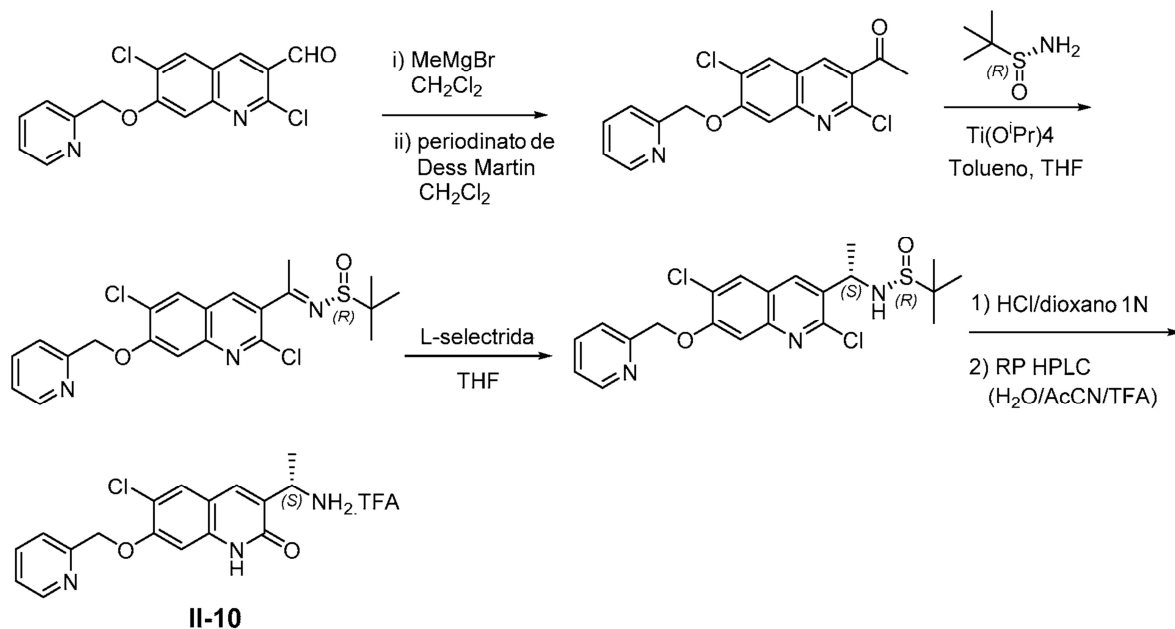
Se enfrió una solución de *N*-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (167,3 mg, 0,386 mmol) en MeOH (3,5 mL) en un baño de hielo y se trató por goteo con HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 20 minutos y en cinco minutos se empezó a formar un precipitado. Los solventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituroó con 10 mL de éter etílico, se recolectó en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para

proporcionar 145,8 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Los LCMS y ^1H NMR coinciden con clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1*H*)-ona (145,8 mg, 0,398 mmol, 103 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 8,91-8,95 (*m*, 1 H), 8,68 (*ddd*, $J = 7,90, 7,90, 1,50$ Hz, 1 H), 8,29 (*d*, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 8,04-8,11 (*m*, 1 H), 8,00 (*s*, 1 H), 7,90 (*s*, 1 H), 7,17 (*s*, 1 H), 5,66 (*s*, 2 H), 4,53 (*q*, $J = 6,84$ Hz, 1 H), 1,69 (*d*, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 352 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10

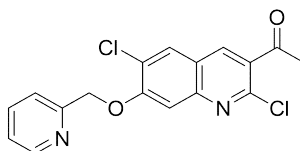
Ejemplo 12 -- Intermedio II-10: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi) quinolin-2(1*H*)-ona.

15



20

Etapa 1: **1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etanona.**



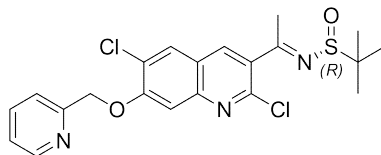
5

A una solución de 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carbaldehído (1,0 g, 3,0 mmol) (preparada en el mismo procedimiento descrito para la etapa 1-3 mostrada en el Esquema 4) en CH₂Cl₂ (40 mL) se le agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (solución 3 M en éter dietílico, 1,5 mL, 4,50 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego de terminar la reacción, la mezcla se inactivó lentamente con agua (3 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL). La capa orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Los solventes se evaporaron hasta secarse. Se disolvió el residuo resultante en CH₂Cl₂ (25 mL) y se trató con periodinano de Dess-Martin (2,54 g, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó luego con una cosolución acuosa de NaHCO₃ al 20 % y Na₂S₂O₃ al 20 % (10 mL) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (40 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO®

20

(columna SiO₂: elución con CH₂Cl₂/MeOH de 0 a 10 %) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 79 %).

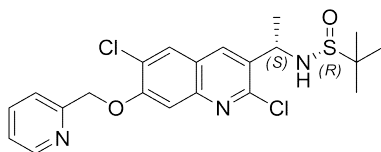
Etapa 2: **(*R,E*)-*N*-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**



A una mezcla de 1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etanona (2,18 g, 6,56 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,19 g, 9,84 mmol) en THF:Tolueno (40 mL:180 mL) se le agregó isopropóxido de titanio (IV) (Ti(O^{*i*}Pr)₄) (3,96 mL, 13,30 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 7 horas.

La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y se diluyó con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (columna SiO₂: elución con Hex/EtOAc de 0 a 100 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g, 50 % de rendimiento). También se recuperó la cetona inicial (250 mg, 11 % de rendimiento).

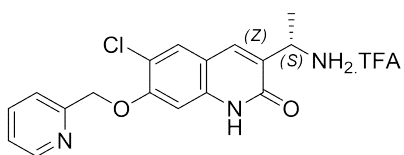
Etapa 3: propan-2-sulfinamida de (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etil)-2-metilo.



5

A una solución de propan-2-sulfinamida de (R,E)-N-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etiliden)-2-metilo (900 mg, 1,99 mmol) en THF (25 mL) de -40 a -50 °C se le agregó L-selectrida (1M en THF, 1,98 mL, 2,59 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó de -40 a -50 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con hielo a -50 °C, se extrajo con EtOAc (100 mL), se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (columna de SiO₂: Hex/EtOAc de 0 a 100 %) seguido por trituración con hexanos-cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 30 % de rendimiento).

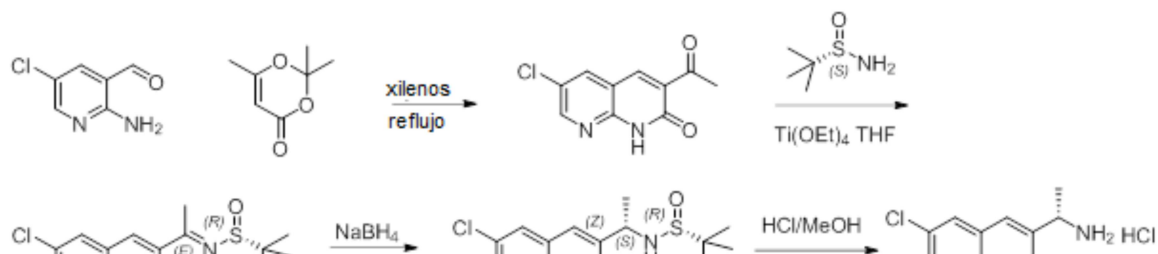
Etapa 4: sal de TFA de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-10).



A una mezcla de (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,1 g, 2,43 mmol) en 1,4-dioxano (6,6 mL) se le agregó HCl acuoso 1N (6,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. Después de que las TLC y MS indicaron que la reacción había finalizado, se extrajeron los solventes en un rotavapor y se liofilizó para proporcionar sólido amarillo. Se purificó el sólido en bruto mediante cromatografía de fase inversa en un sistema de cromatografía ISCO® (columna de C18: elución con H₂O/MeCN/0,1 % de CF₃CO₂H de 0 a 100 %) y las fracciones se monitorearon mediante LCMS. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **II-10** (920 mg, 86 % de rendimiento) como la sal de TFA. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,17 (*br s*, 1 H), 8,62 (*d*, *J* = 4,95 Hz, 1 H), 8,09 (*br s*, 2 H), 7,96-7,85 (*m*, 3 H), 7,59 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,42-7,37 (*m*, 1 H), 7,08 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,33 (*s*, 2 H), 4,39-4,38 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3 H). LCMS (método 3): Rt 3,3 min, m/z 329,1 [M+H]⁺.

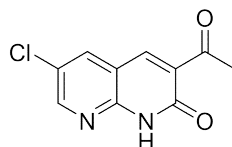
20

Ejemplo 13 -- Intermedio II-11: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.



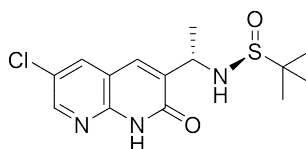
5

Etapa 1: 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.



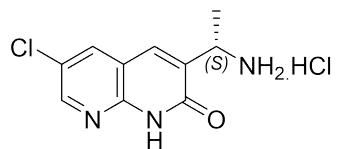
10 Se calentó una mezcla de 2-amino-5-cloronicotinaldehído (1 g,
6,39 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (1,362 g,
9,58 mmol) en xilenos (10 mL) a reflujo durante 3 horas,
luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó
con xilenos dos veces para proporcionar 914 mg de 3-acetil-6-
15 cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (64,3 % de rendimiento). ¹H
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,68 (br, 1 H), 8,63 (s, 1 H),
8,49 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 2,48 (s, 3 H). LCMS (Método 1):
Rt 1,60 min, m/z 223.03 [M+H]⁺.

20 *Etapa 2: (S)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.*



Se calentó una mezcla de tetraetoxititanio (512 mg, 2,25 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (163 mg, 1,35 mmol) y 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,898 mmol) en THF (15 mL) a 80 °C durante la noche, luego se
 5 enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó NaBH₄ (170 mg, 4,49 mmol) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después se agregó MeOH para inactivar cualquier exceso de NaBH₄, seguido por la adición de agua. La mezcla se filtró para extraer los
 10 sólidos, se extrajo después con EtOAc dos veces, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® con una columna de SiO₂ de 25 g eluida en un gradiente (primero de 20 % a 100 % de EtOAc/Hexanos, después 0-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar (S)-N-((S)-1-
 15 (2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (123 mg, 42 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 5,24 (d, J = 9,45 Hz, 1 H), 4,42 (m, 3 H), 1,54 (d, J = 6,93 Hz, 3 H), 1,20 (s, 9H). LCMS (Método 1): Rt 2,07 min, m/z
 20 328,98 [M+H]⁺.

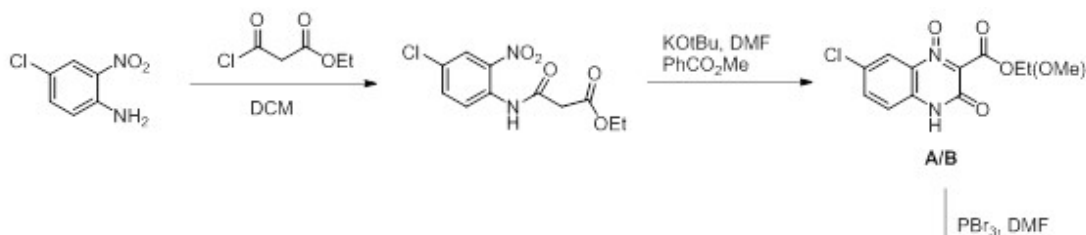
Etapas 3: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (II-11).



A una solución de ((*S*)-N-((*S*)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (123 mg, 0,375 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl (2 mL, 8,00 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le agregaron 6 mL de éter etílico y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter etílico (2 x), se secó y se concentró para proporcionar (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona, HCl (96 mg, 98 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,75 (*br s*, 1 H), 8,60-8,35 (*s*, 1 H), 8,26 (*br*, 1 H) 8,07 (*s*, 1 H), 4,40-4,50 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, *J* = 6,78 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 0,87 min, *m/z* 224,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 14 -- Intermedio II-12: (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1*H*)-ona

20

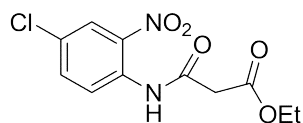


5

10

Etapa 1: **3-((4-cloro-2-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo.**

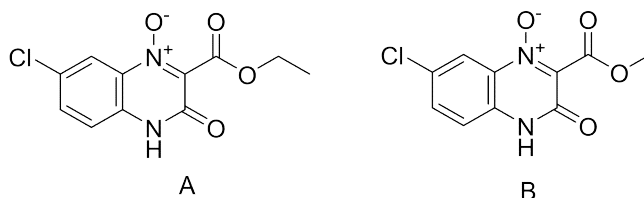
15



A una solución de 4-cloro-2-nitroanilina (42,3 g, 245 mmol)
20 en CH₂Cl₂ (1 L) se le agregó por goteo 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (48 g, 319 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo al vacío y el residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de MTBE (200 mL) y hexanos (800 mL) que se agregó

lentamente. Se filtró todo producto que precipitara hacia afuera de la solución y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en el sistema de cromatografía ISCO® con elución de gradiente de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado adicional. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de 98 % (69,85 g).

Etapas 2: **1-óxido de 7-cloro-2-(etoxicarbonil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina (A) y 1-óxido de 7-cloro-2-(metoxicarbonil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina (B).**

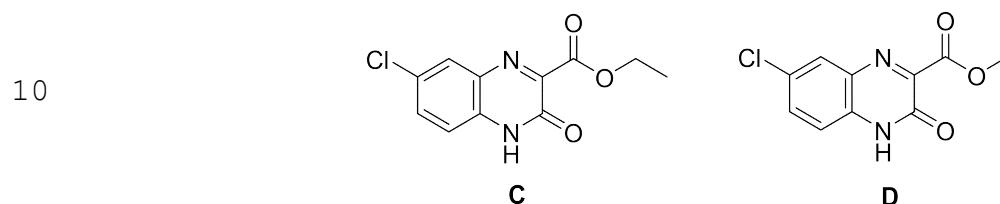


15

A una solución de 3-((4-cloro-2-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (68 g, 238 mmol) y benzoato de metilo (150 mL) en DMF anhidro (500 mL) a 0 °C se le agregó por goteo KO^tBu (solución 1M en THF, 500 mL, 500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas y después se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (300 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida de SiO₂ y se

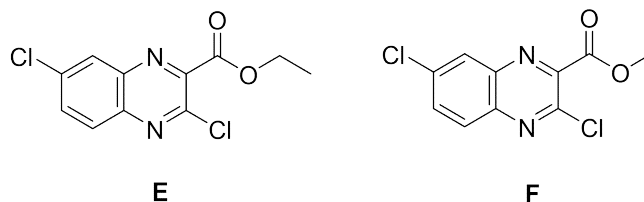
20

Etapa 3: 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxilato de etilo (D) y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo (C).



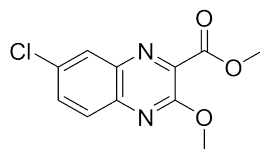
A una mezcla de los compuestos **A** y **B** (42,54 g, 159 mmol) en DMF (200 mL) se le agregó PBr₃ (85,9 g, 318 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como eluyente para proporcionar **C/D** (36,6 g, 91 % de rendimiento) como un sólido. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 3,7-dicloroquinoxalina-2-carboxilato de etilo (E) y 3,7-dicloro quinoxalina-2-carboxilato de metilo (F).



A una mezcla de los compuestos **C/D** (36,6 g, 145 mmol) en un matraz de 1 L se le agregó POCl_3 (150 mL) en una parte y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de SiO_2 con hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para proporcionar **E/F** (23,7 g, 61 % de rendimiento) como un sólido. Esta mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 7-cloro-3-metoxiquinoxalina-2-carboxilato de metilo.



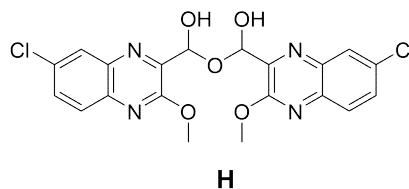
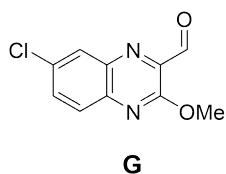
A una mezcla de los compuestos **E/F** (22,11 g, 81,9 mmol) en THF/MeOH (9:1, 300 mL) se le agregó NaOMe (0,5 M, 360 mL) por

goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se apagó con NH₄Cl sólido (20 g). El solvente se extrajo al vacío y se agregó agua (200 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (150 mL x 3) y se secaron las

5 capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea de SiO₂ con hexanos/acetato de etilo (9:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (19,1 g, 88 % de rendimiento) como un sólido.

10

Etapa 6: 7-cloro-3-metoxiquinoxalina-2-carbaldehído (G) y oxibis((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metanol) (H).



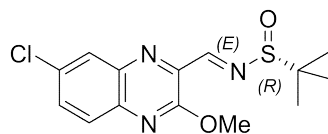
15

20

A 7-cloro-3-metoxiquinoxalina-2-carboxilato de metilo (5,3 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 30 mL) por goteo a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas y después se inactivó con MeOH (a -78 °C, 20 mL). Después de la agitación durante 0,5 horas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se le agregó una solución acuosa de L-tartrato potásico-sódico (100 mL). Luego se separó la capa orgánica y

la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida de SiO_2 con hexanos/acetato de etilo (1:1) como eluyente para proporcionar **G** (1,02 g, 23 % de rendimiento) y **H** (2,24 g, 50 % de rendimiento). La estructura de **H** se asignó en función de MS y ^1H NMR.

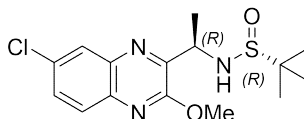
Etapas 7: **(R,E)-N-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.**



Al compuesto **H** (2,24 g, 5,1 mmol) en DCE (300 mL) a temperatura ambiente se le agregó (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,44 g, 20,1 mmol) y CuSO_4 (4,85 g, 30,3 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se inactivó con 50 mL de solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® con hexanos/acetato de

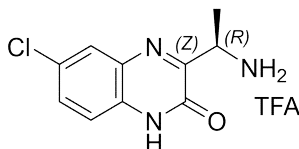
etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,21 g, 67 % de rendimiento).

Etapa 8: (R)-N-((R)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



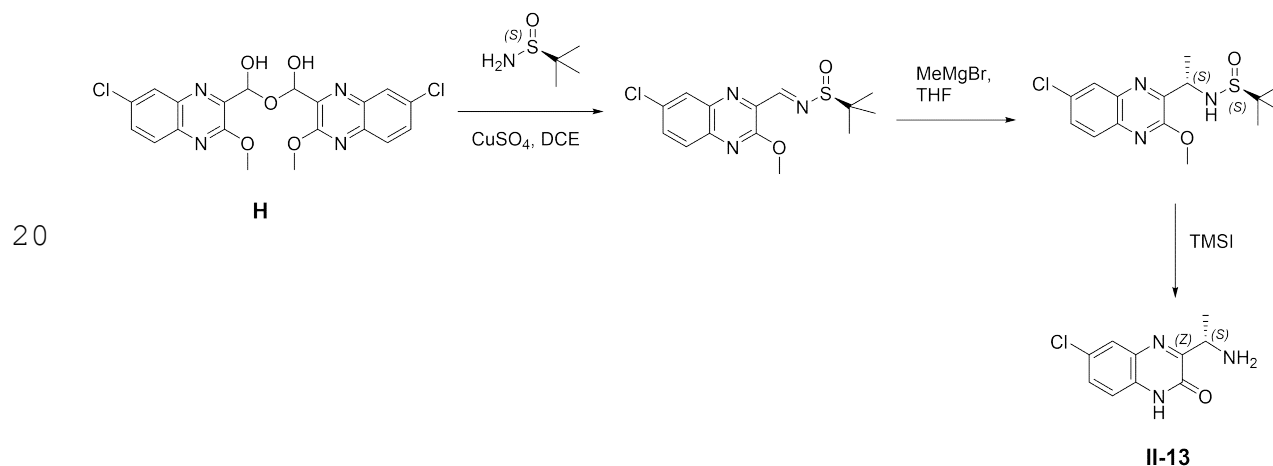
A *(R,E)-N-((7-chloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metilen)-2-*
 10 *metilpropan-2-sulfinamida* (2,21 g, 6,8 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se le agregó cloruro de metilmagnesio (MeMgCl) (3M en THF, 3,4 mL) por goteo a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (20 mL). Después de agitar durante
 15 10 minutos, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® con hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar
 20 el compuesto del título (1,18 g, 51 % de rendimiento).

Etapa 9: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (II-12).

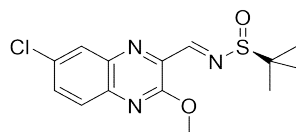


Al compuesto (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,29 g, 3,46 mmol) en
 5 CH₃CN (100 mL) se le agregó yodotrimetilsilano (3,46 g, 17,3 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se sometió después a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (10 mL). Se extrajo el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía C-18 inversa
 10 en un sistema de cromatografía ISCO® con agua (TFA al 0,1 %)/CH₃CN (TFA al 0,1 %) como eluyente para proporcionar el compuesto **II-12** (1,22 g, 95 % de rendimiento) como una sal de TFA.

15 **Ejemplo 15 -- Intermedio II-13: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1*H*)-ona**



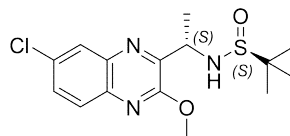
Etapa 1: (S,E)-N-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



5

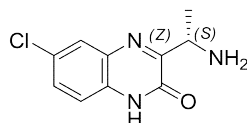
Al compuesto **H** (2,31 g, 5,2 mmol) en DCE (300 mL) a temperatura ambiente se le agregó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,52 g, 20,8 mmol) y CuSO₄ (5,0 g, 31,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con 50 mL de solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL X 3), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® con hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,62 g, 78 % de rendimiento).

Etapa 2: (S)-N-((S)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



Al compuesto (*S,E*)-*N*-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,62 g, 8,0 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se le agregó cloruro de metilmagnesio (MeMgCl) (3M en THF, 4,0 mL) por goteo a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (20 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® con hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,69 g, 62 %).

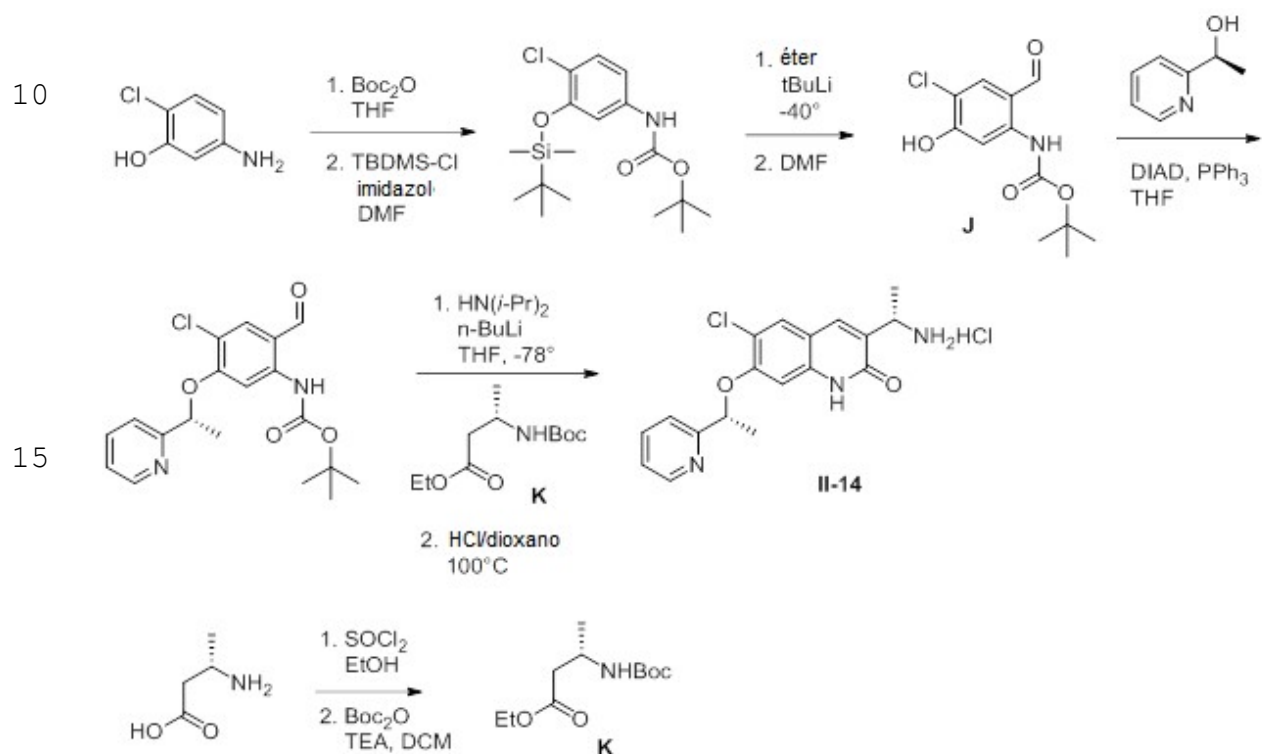
*Etap*a 14: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1*H*)-ona (II-13).



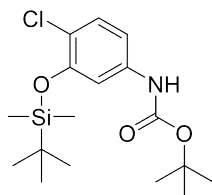
Al compuesto (*S*)-*N*-((*S*)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (350 mg, 1,03 mmol) en CH₃CN (40 mL) se le agregó yodotrimetilsilano (1,03 g, 5,15 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se sometió después a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con MeOH (2 mL). El

solvente se extrajo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía C-18 inversa en un sistema de cromatografía ISCO® con agua (TFA al 0,1 %)/CH₃CN (TFA al 0,1 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 79 % de rendimiento) como una sal de TFA.

Ejemplo 16 -- Intermedio II-14: (3-((*S*)-1-aminoetil)-6-cloro-7-((*R*)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1*H*)-ona



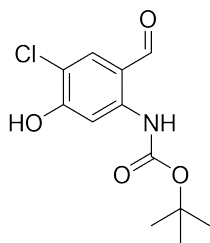
Etapas 1: (3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-clorofenil)carbamato de *terc*-butilo.



Se trató una solución de 5-amino-2-clorofenol (10,00 g, 69,7
5 mmol) en THF (350 mL) con dicarbonato de di-*terc*-butilo (20
mL, 86 mmol) y se agitó a reflujo durante la noche. Se
evaporó el solvente a presión reducida para proporcionar un
aceite marrón. El aceite se disolvió después en EtOAc (300
mL), se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera (300
10 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó a presión
reducida para proporcionar 21,01 g de (4-cloro-3-
hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo impuro como un aceite
marrón (LCMS: *m/z* 244 [M+H]⁺). Este material se disolvió en
DMF (130 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Luego se agregó
15 lentamente imidazol (11,74 g, 172 mmol) (durante ~10
minutos). Se agregó (durante ~2 minutos) una solución de
TBDMS-Cl (14,98 g, 99 mmol) en DMF (45 mL). Se extrajo el
baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente
durante la noche. Una vez que la LCMS indicó que se había
20 completado la reacción, se diluyó la solución con EtOAc (1L)
y se lavó con agua (2 x 600 mL), NaHCO₃ acuoso semisaturado
(600 mL), NH₄Cl acuoso semisaturado (600 mL), NaHCO₃ saturado
(600 mL) y salmuera (600 mL). Se secó la capa orgánica
(MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para

proporcionar 28,00 g de un sólido marrón. La muestra se disolvió en EtOAc, se agregó gel de sílice (33 g) y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se dividió en dos lotes, cada uno de los cuales se purificó mediante cromatografía en columna en un Sistema de cromatografía MPLC Biotage® con 330 g de una columna de gel de sílice eluida con 0 a 5 % de EtOAc en hexanos y con elución isocrática a 4,5 % o 5 % de EtOAc cuando se eluyó el producto. Se recolectaron las fracciones del producto y se proporcionaron 21,76 g de (3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-clorofenil)carbamato de *terc*-butilo (21,76 g, 60,8 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido color durazno. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,43 (s, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H), 0,21 (s, 6 H). LCMS (Método 1): m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

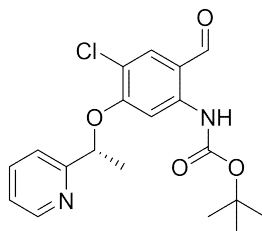
Etapas 2: (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (J).



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres cuellos
secado en horno con (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-
clorofenil)carbamato de *tert*-butilo (10 g, 27,9 mmol). Se
unió un embudo de adición secado en horno y el sistema se
5 enjuagó con nitrógeno. Se agregó éter etílico (113 mL)
mediante jeringa. La solución amarilla resultante se enfrió
en un baño de acetonitrilo/hielo seco (a aproximadamente -40
°C). Luego se agregó *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 40 mL, 68,0
mmol) al embudo de adición mediante cánula. La solución de *t*-
10 BuLi se agregó por goteo a la solución de éter (durante ~10
minutos), tiempo en el cual la solución de éter gradualmente
se volvió turbia con un precipitado. La mezcla se agitó a
alrededor de -40 °C durante 2,5 horas, después se agregó por
goteo DMF (11 mL) mediante jeringa (durante ~10 minutos),
15 tiempo en el cual los sólidos volvieron a la solución. El
baño de acetonitrilo/hielo seco se reemplazó con un baño de
hielo y la solución amarilla se agitó a 0 °C durante 1,75
horas. La reacción se inactivó luego al añadir agua por goteo
(25 mL), lo que produjo la formación de un precipitado
20 anaranjado. Se extrajo el baño de hielo y la muestra se
diluyó con agua (125 mL), lo que dio como resultado una
disolución del precipitado. Se agitó la mezcla y se separaron
las capas. La capa acuosa se acidificó a pH ~4-5 con AcOH. El
precipitado resultante se extrajo con EtOAc (200 mL), se lavó

con agua (2 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (4,79 g, 17,63 mmol, 63 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,72 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 9,68 (br s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,91 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 216 (M-56, pérdida de *t*-Bu).

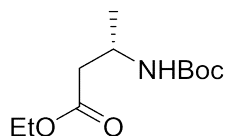
*Etap*a 3: **(4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo.**



Se colocó una mezcla de (*S*)-1-(piridin-2-il)etanol (454,3 mg, 3,69 mmol), (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 3,68 mmol) y trifenilfosfina (1,158 g, 4,42 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó THF (40 mL) mediante jeringa. La solución amarilla resultante se enfrió en un baño de hielo y después se agregó por goteo DIAD (0,86 mL, 4,42 mmol). Se extrajo el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la LCMS indicó que se había completado que la reacción, se agregó gel

de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (con una columna de gel de sílice de 50 g eluida con 0 a 13 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 473,7 mg de un sólido blanco. La LCMS y NMR coinciden con (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo contaminado con material inicial fenólico (~5:1 producto con respecto a material inicial según NMR). El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,42 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,54-8,60 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,82 (ddd, *J* = 7,80, 7,80, 1,80 Hz, 1 H), 7,44 (br *d*, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 5,64 (q, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 1,67 (d, *J* = 6,45 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 377 [M+H]⁺.

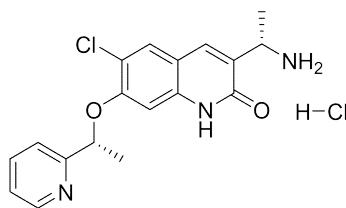
Etapa 4: 3-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoato de (S)-etilo (K).



Se enfrió una suspensión de ácido (*S*)-3-aminobutanoico (6,25 g, 60,6 mmol) en EtOH (27,5 mL) en un baño de hielo. Luego se agregó por goteo cloruro de tionilo (7,5 mL, 103 mmol)

durante 40 minutos, tiempo en el cual el aminoácido entró en la solución. Se dejó derretir el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con más EtOH (60 mL) y se evaporó nuevamente a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en DCM (55 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo TEA (25 mL, 179 mmol) durante 15 minutos con agitación, lo que produjo una mezcla lechosa. Se agregó luego dicarbonato de di-*terc*-butilo (17 mL, 73,2 mmol). Se dejó derretir el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® 545 en un embudo Buchner y la torta de filtración se lavó con DCM (50 mL). El filtrado se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (20 mL) y agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro. La ¹H NMR coincide con 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (*S*)-etilo (13,47 g, 58,2 mmol, 96 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,95 (*br s*, 1 H), 4,15 (*q*, *J* = 7,13, 2 H), 3,98-4,10 (*m*, 1 H), 2,40-2,57 (*m*, 2 H), 1,44 (*s*, 9 H), 1,27 (*t*, *J* = 7,18, 3 H), 1,22 (*d*, *J* = 6,74, Hz, 3 H).

Etapas 5 y 6: clorhidrato de 3-((*S*)-1-aminoetil)-6-cloro-7-

((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-14) .

5

Se colocó un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno y barra agitadora en una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó THF (2,25 mL) y diisopropilamina (0,27 mL, 1,894 mmol) mediante jeringa. La solución se enfrió con un baño de hielo

10 seco/acetona (-78 °C) y se agregó por goteo *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,15 mL, 1,84 mmol) durante 5 minutos. Después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (*S*)-etilo **K** (115,3 mg, 0,499 mmol) en THF (0,5 mL) por goteo (durante 5

15 minutos). La solución se agitó durante 75 minutos a -78 °C y después se agregó por goteo una solución de (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (188,7 mg, 0,501 mmol) en THF (1,0 mL) mediante jeringa. La solución de reacción se tornó amarilla cuando se

20 agregó el aldehído. La reacción se agitó a -78 °C durante 13 minutos y después se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (2,5 mL). La mezcla se dividió entre EtOAc y agua (10 mL cada una). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para

proporcionar una mezcla impura de isómeros de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-cloro-4-((*R*)-1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)(hidroxi)metil)butanoato de (3*S*)-etilo como un

5 aceite amarillo (344,8 mg; LCMS: m/z +608 $[M+H]^+$). El material en bruto (334 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), se trató con HCl acuoso 12M (0,125 mL) y se agitó a 110 °C durante 90 minutos, tiempo en el cual se precipitó un material rojo. Se dejó enfriar la mezcla y se decantó y

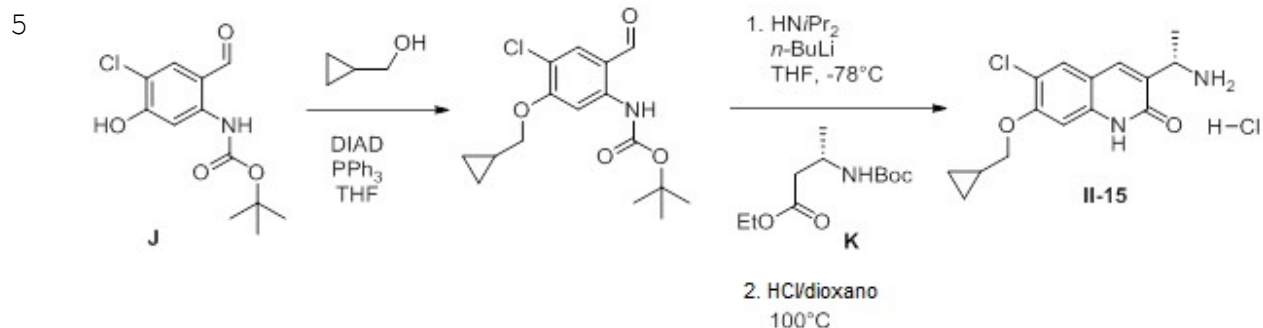
10 desechó el sobrenadante. Se agregó heptano (~4 mL) al precipitado rojo restante en el fondo redondo y después se evaporó a presión reducida para proporcionar 161,8 mg de un sólido rojo. El material se trituyó con ⁱPrOH (5 mL) y el precipitado resultante se recolectó en un embudo Hirsch y se

15 lavó con ⁱPrOH (1 mL) y éter etílico (~20 mL) para proporcionar clorhidrato de 3-((*S*)-1-aminoetil)-6-cloro-7-((*R*)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1*H*)-ona (104,2 mg, 0,274 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido rojo, impuro pero adecuado para utilizarse tal como se encontraba. ¹H NMR

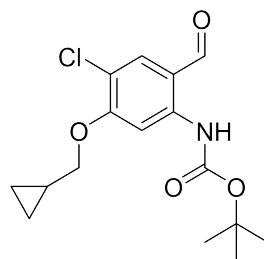
20 (300 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,81-8,87 (*m*, 1 H), 8,55-8,64 (*m*, 1 H), 8,18 (*d*, J = 7,92 Hz, 1 H), 7,96-8,04 (*m*, 1 H), 7,95 (*s*, 1 H), 7,85 (*s*, 1 H), 6,99 (*s*, 1 H), 5,98 (*q*, J = 6,84 Hz, 1 H), 4,48 (*q*, J = 6,84 Hz, 1 H), 1,86 (*d*, J = 6,45 Hz, 3 H), 1,64 (*d*, J = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z

344 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17 -- Intermedio II-15: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)ona



10 *Etap* 1: (4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato de *terc-but*ilo.

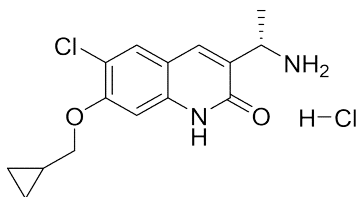


15

Se colocó una mezcla de ciclopropilmetanol (0,145 mL, 1,838 mmol), (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de *terc-but*ilo **J** (499,4 mg, 1,838 mmol) y trifenilfosfina (579,4 mg, 2,209 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL en una atmósfera de nitrógeno y después se agregó THF (20 mL) mediante jeringa. La solución anaranjada resultante se enfrió en un baño de hielo y se agregó por goteo DIAD (0,43 mL, 2,184 mmol). Se extrajo el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que la

LCMS indicó que se había completado la reacción, se agregó gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® con una columna de gel de sílice de 25 g eluida con 0 a 3 % de EtOAc en hexanos para proporcionar (4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo (410,6 mg, 1,260 mmol, 68,6 % de rendimiento) como un sólido amarillento. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,57 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,95-8,00 (m, 2 H), 4,02 (d, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,23-1,31 (m, 1 H), 0,57-0,66 (m, 2 H), 0,38-0,46 (m, 2 H). LCMS (Método 1): *m/z* 270 (pérdida de *t*-Bu).

Etapas 2 y 3: clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-15).



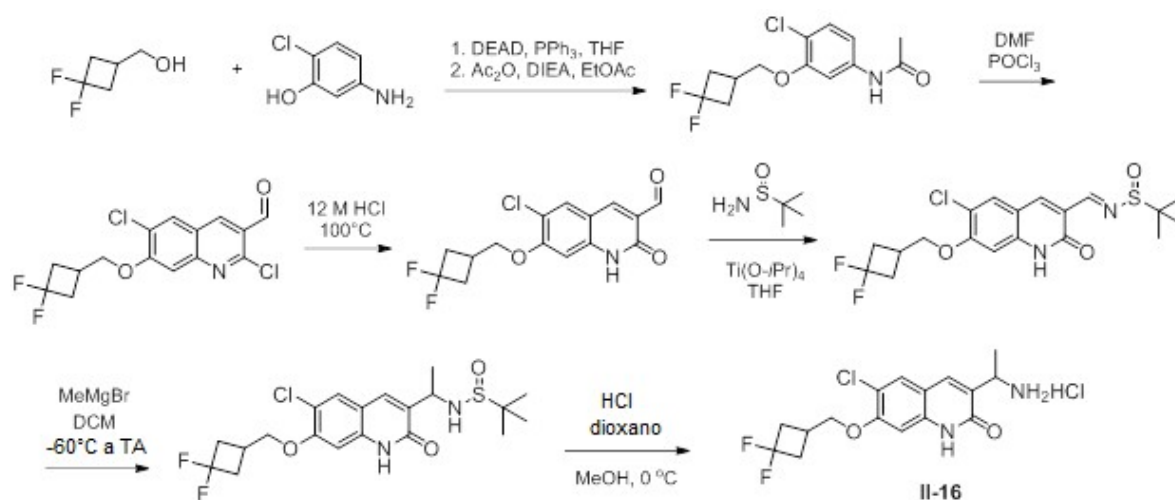
Se colocó un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno y barra agitadora en una atmósfera de nitrógeno, y se agregó THF (5,6 mL) y diisopropilamina (0,53 mL, 3,72 mmol) mediante jeringa. La solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (a -78 °C) y se agregó por goteo *n*-BuLi (1,6 M

en hexano, 2,35 mL, 3,76 mmol) durante un período de 5 minutos. Después agitar durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (*S*)-etilo **K** (286 mg, 1,238 mmol) en THF (1,25 mL) (durante 5 minutos). La solución se agitó durante 80 minutos a -78 °C y se agregó por goteo una solución de (4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo (403,2 mg, 1,238 mmol) en THF (2,5 mL) mediante jeringa. La solución de reacción se tornó amarilla cuando se agregó el aldehído. La reacción se agitó a -78 °C durante 12 minutos y después se inactivó al añadir una solución acuosa saturada de NH₄Cl (6 mL). La mezcla se dividió entre EtOAc y agua (25 mL cada uno) y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar 724,5 g de un aceite amarillento. El material se disolvió en 1,4-dioxano (12,5 mL), se trató con HCl 12M (acuoso; 0,32 mL) y se agitó a 110 °C durante 70 minutos, tiempo en el cual la solución se tornó espesa con un precipitado rosa. La muestra se dejó enfriar y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,13 g de un sólido rojo fibroso. El material se trituyó con *i*-PrOH (15 mL) y el precipitado resultante se recolectó en un embudo Buchner y se lavó con *i*-PrOH (20 mL) y éter etílico (~60 mL) para proporcionar clorhidrato de (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1*H*)-ona

(146,1 mg, 0,444 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco papel. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,13 (*br s*, 1 H), 8,21 (*br s*, 3 H), 7,98 (*s*, 1 H), 7,86 (*s*, 1 H), 6,98 (*s*, 1 H), 4,32-4,46 (*m*, 1 H), 3,96 (*d*, $J = 6,40$ Hz, 2 H), 1,51 (*d*, $J = 6,70$ Hz, 3 H), 1,21-1,35 (*m*, 1 H), 0,55-0,68 (*m*, 2 H), 0,35-0,46 (*m*, 2 H). LCMS (Método 1): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18 -- Intermedio II-16: 3-(1-Aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona

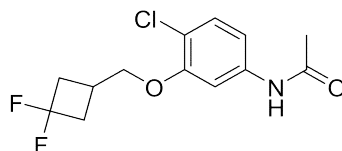
10



15

Etapa 1: **N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida.**

20



Se colocó una solución de 5-amino-2-clorofenol (3 g, 20,90

mmol) (3,3-difluorociclobutil)metanol (2,66 g, 21,78 mmol) en THF (375 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con DEAD (3,90 mL, 24,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que la LCMS
5 indicó la evolución adecuada de la reacción, se agregó gel de sílice a la solución y se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (con una columna de gel de sílice de 340 g eluida con 0 a 100 % de EtOAc en
10 hexanos con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 3,89 g del compuesto del título como un líquido marrón. La LCMS coincidió con 4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)anilina impura (m/z 248 $[M+H]^+$). La muestra se disolvió en EtOAc (80 mL) y se trató con DIEA
15 (3,00 mL, 17,18 mmol) y Ac_2O (1,60 mL, 16,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó después con agua y salmuera (50 mL cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en
20 columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (con una columna de gel de sílice de 50 g, eluida con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 3,16 g del compuesto del título como un aceite marrón ligero, el cual se cristalizó

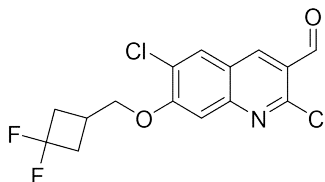
lentamente en reposo. Las LCMS y ^1H NMR coincidieron con N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida (3,16 g, 10,91 mmol, 52 % de rendimiento). En la NMR un protón se oscureció por la señal del solvente. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,91 (s, 1 H), 8,54-8,67 (m, 1 H), 7,80-7,95 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 7,13-7,22 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,31 (br s, 1 H), 6,22 (d, J = 7,90 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,10-4,26 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H).
 LCMS (Método 1): m/z 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas

2:

2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-3-carbaldehído.

15

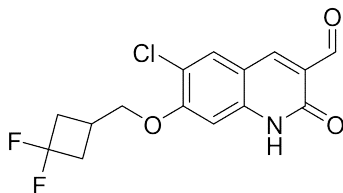


20

Se tapó un tubo con un tapón y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se agregó DMF (2,15 mL, 27,8 mmol) mediante jeringa y la mezcla de reacción resultante se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo POCl_3 (8,40 mL, 90 mmol) mediante jeringa (10 minutos), tiempo en el cual se precipitó un material blanco. La solución se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos y la

mezcla se trató ¹³² con N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida (2,44 g, 8,42 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante dos días. La solución roja espesa resultante se pipeteó en hielo, lo que
5 produjo un precipitado amarillo. Se recolectó el precipitado en un embudo Buchner, se lavó con agua (~500 mL) y se secó para proporcionar 2,38 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Las LCMS y ¹H NMR coinciden con 2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-3-
10 carbaldehído (2,38 g, 6,88 mmol, 82 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,31-10,36 (m, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,37 (d, *J* = 4,69 Hz, 2 H), 2,53-2,84 (m, 5 H). LCMS (Método 1): *m/z* 346 [M+H]⁺.

15 *Etap*a 3: **6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído.**

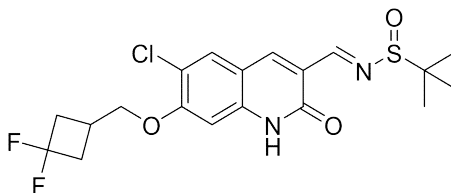


20

Se agitó una solución de 2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-3-carbaldehído (2,66 g, 7,68 mmol) en HCl concentrado (75 mL) a 100 °C durante un día, tiempo en el cual se formó una costra roja en la

superficie del matraz. La mezcla se diluyó con agua (800 mL), lo que produjo la formación de un precipitado rojo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días. Se recolectó entonces el precipitado en un embudo Buchner, se lavó con agua (1 L) y se secó bajo vacío a 50 °C para proporcionar 2,16 g del compuesto del título como un sólido rojo. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (2,16 g, 6,59 mmol, 86 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 10,16-10,18 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,20 (d, J = 4,10 Hz, 2 H), 2,54-2,80 (m, 5 H). LCMS (Método 1): m/z +328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: (E)-N-((6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

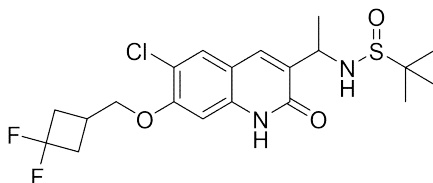


Se colocó una mezcla de 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (499,6 mg, 1,525 mmol) y 2-metilpropan-2-

sulfinamida (222,1 mg, 1,832 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó mediante jeringa THF (3,0 mL) e isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (0,90 mL, 3,07 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de que la LCMS indicó que la reacción estaba por terminar, la reacción se inactivó mediante adición por goteo de solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). El material se trituroó luego con EtOAc (100 mL) y el precipitado resultante se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL), se sonicó en EtOAc durante 15 minutos y se filtró mediante el uso de un embudo Buchner. Se combinaron los filtrados y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 413 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con (E)-N-((6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (413 mg, 0,958 mmol, 62,9 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 2 H), 2,55-2,79 (m, 5 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-

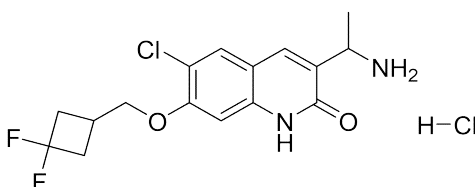
oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



Se colocó (*E*)-*N*-((6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (411,3 mg, 0,955 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DCM (7,6 mL) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60 °C). Se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (MeMgBr, 3M en éter) (0,95 mL, 2,85 mmol). El baño frío se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche, lo que produjo una solución anaranjada. Luego de que la LCMS indicó que se había completado la reacción, la solución se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con agua (5 mL), lo que dio como resultado una precipitación. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). Se agregó gel de sílice a la capa orgánica y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía MPLC Biotage® (eluído con 0 a 5 % de MeOH en DCM con elución isocrática a 3,2 % de MeOH) para proporcionar 345,5 mg del compuesto del título

como una espuma maleable marrón. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (345,5 mg, 0,773 mmol, 81 % de rendimiento). La NMR mostró una mezcla ~1:1 de diastereómeros. LCMS (Método 1): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

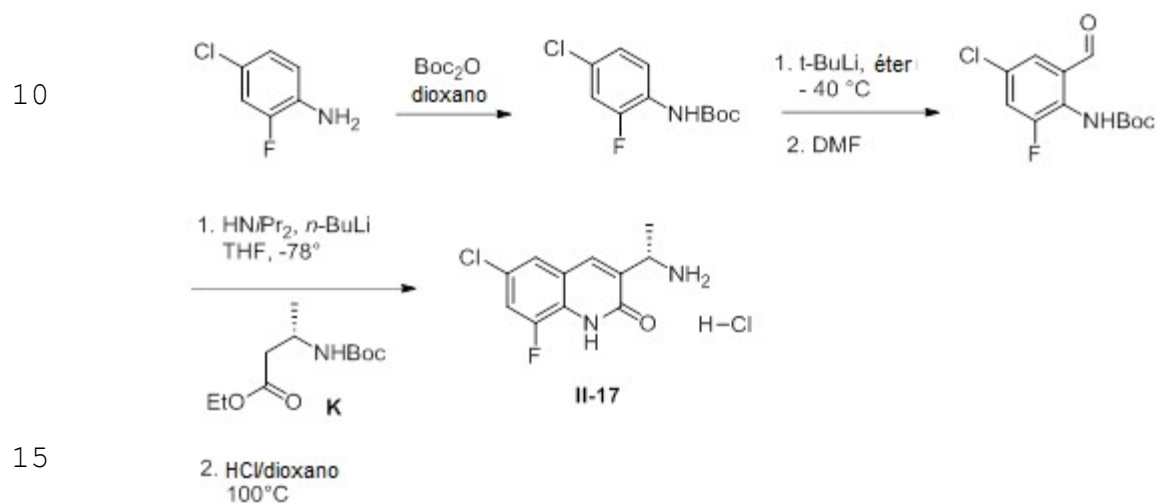
Etapa 6: clorhidrato de 3-(1-Aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-16).



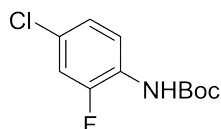
Se enfrió una solución de N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (342,7 mg, 0,767 mmol) en MeOH (7,0 mL) en un baño de hielo y se trató por goteo con HCl 4M en 1,4-dioxano (4 mL). Después se agitó la solución durante 25 minutos. Los solventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituyó con 20 mL de éter etílico y el precipitado resultante se recolectó en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para proporcionar 271,4 mg de un sólido rosa. Las LCMS y ^1H NMR coinciden con clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-

difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1*H*)-ona (271,4 mg, 0,716 mmol, 93 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 4,10 Hz, 2 H), 2,56 - 2,79 (m, 5 H), 1,68 (d, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 19 -- Intermedio II-17: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona



Etapas 1: (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo.

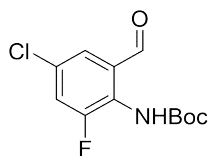


20

Se agitó una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (2 g, 13,74 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,4 mL, 27,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) a reflujo durante 2 días. Después se evaporó el solvente. El aceite resultante se diluyó con MeOH,

agua y solución de hidróxido de amonio acuosa (10 mL cada uno) y se agitó vigorosamente durante 45 minutos. Se separó la capa inferior orgánica. El material orgánico se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), 3,6 % de solución acuosa de HCl (2 x 50 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), y después nuevamente con agua (2 x 50 mL). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (3,0011 g, 12,22 mmol, 89 % de rendimiento) como un líquido rojizo que se solidificó en reposo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,12 (s, 1 H), 7,63 (t, *J* = 8,65 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 10,85, 2,35 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 246 [M+H]⁺.

Etapa 2: (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbamato de terc-butilo.



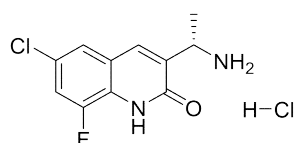
A un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres cuellos secado en horno se le colocó con un embudo de adición secado en horno y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó mediante jeringa (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (5,44 g, 22,14 mmol) y éter etílico (91 mL). La

solución transparente se enfrió en un baño de acetonitrilo/hielo seco (a aproximadamente $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se agregó *terc*-butillitio (1,7M en pentano, 33 mL, 22,14 mmol) al embudo de adición mediante cánula. La solución de *t*-BuLi se
5 agregó por goteo a la solución de éter (durante ~10 minutos), tiempo en el cual la solución de éter comenzó a volverse anaranjada. La solución se agitó a alrededor de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, tiempo en el cual se fue tornando más anaranjada. Se agregó por goteo DMF (8,7 mL, 112 mmol)
10 (durante ~10 minutos), lo que produjo la precipitación de un sólido amarillo. El baño de MeCN/hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La reacción se inactivó luego mediante adición de agua (20 mL) por goteo, lo que produjo una mezcla marrón y se extrajo el
15 baño de hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar 5,45 g de un sólido negro aceitoso. El material se trituró con hexanos (50 mL), se recolectó en un embudo Buchner y se lavó con más
20 hexanos para proporcionar 2,73 g (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo como un polvo amarillo. El filtrado se evaporó a presión reducida, se trituró el residuo en hexanos (~15 mL) y el sólido amarillo resultante se recolectó en un embudo Hirsch para proporcionar un segundo

cultivo del compuesto del título (0,66 g). Se recuperó un total de 3,39 g (12,4 mmol, 56 % de rendimiento) de (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,93 (d, $J = 0,88$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 296 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Etapas 3 y 4: clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona (II-17).

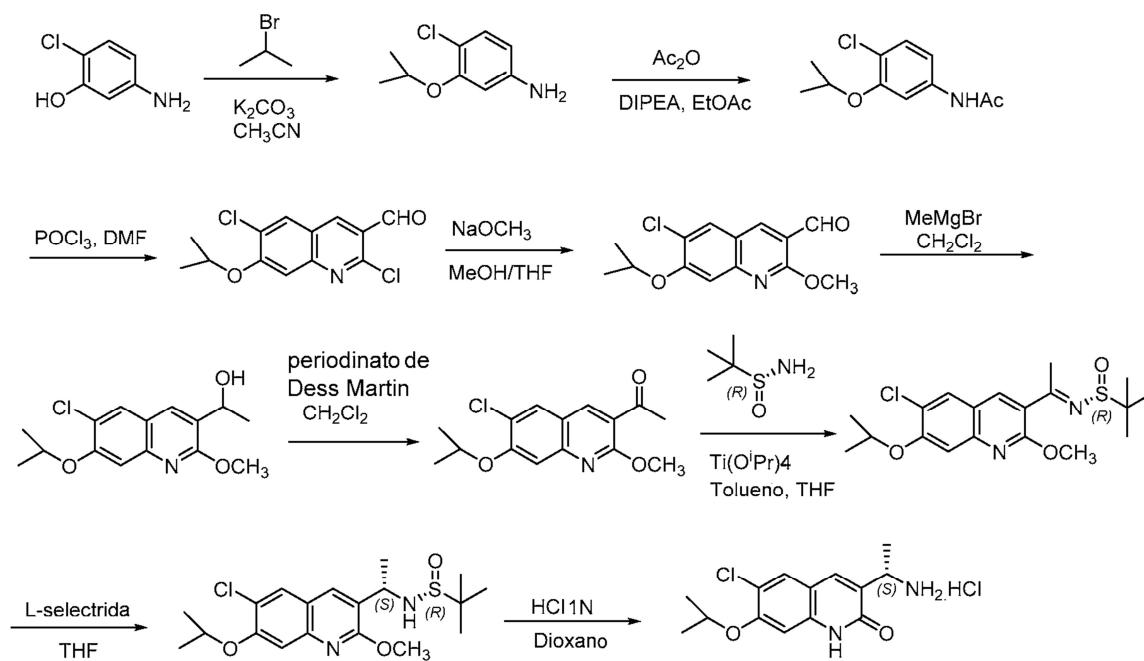
10



Se colocaron un matraz de fondo redondo de 200 ml secado en horno y barra agitadora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó mediante jeringa THF (17 mL) y diisopropilamina (1,59 mL, 11,16 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (a aproximadamente -78 °C) y después se agregó por goteo *n*-butyllitio (1,6M en hexano, 7,1 mL, 11,36 mmol) durante un período de 5 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (S)-etilo **K** (860,7 mg, 3,72 mmol) en THF (3,75 mL) durante 5 minutos. La solución se agitó durante 80 minutos a -78 °C, y después se agregó por goteo una solución de (4-cloro-2-fluoro-6-

formilfenil)carbamato de *terc*-butilo (1016,4 mg, 3,71 mmol) en THF (7,5 mL) mediante jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 22 minutos más y después se inactivó al agregar una solución acuosa saturada de NH₄Cl (17 mL). La mezcla se
5 dividió entre EtOAc y agua (100 mL cada uno). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó a presión reducida para proporcionar 1,88 g del compuesto del título como una goma anaranjada. El material se disolvió en 1,4-dioxano (38 mL), se trató con HCl acuoso 12M (0,96 mL) y se
10 agitó a 110 °C durante 50 minutos. Después se dejó enfriar la muestra. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,24 g de un sólido rojo. El material se trituyó en IPA (25 mL), se recolectó en un embudo Hirsch y se lavó de forma secuencial con IPA (5 mL) y éter etílico (~20 mL) para
15 proporcionar clorhidrato de (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona (370,4 mg, 1,337 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido rojo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 8,33 (*br s*, 3 H), 8,10 (s, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 4,38-4,53 (m, 1 H), 1,52 (*d*, *J* = 7,04 Hz, 3
20 H). LCMS (Método 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

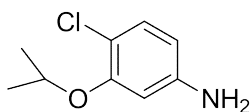
Ejemplo 20 -- Intermedio II-18: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxiquinolin-2(1*H*)-ona

**II-18**

5

10

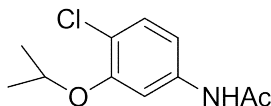
Etapla 1: 4-cloro-3-isopropoxianilina



15 Una mezcla de 5-amino-2-clorofenol (20 g, 139 mmol), 2-bromopropano (26 mL, 278 mmol) y K_2CO_3 (38,4 g, 278 mmol) en CH_3CN (300 mL) se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (150 mL). El

20 filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante ISCO (SiO_2 : Hex/EtOAc de 0 a 40 %) para proporcionar el compuesto del título, 4-cloro-3-isopropoxianilina (22,6 g, 87 %).

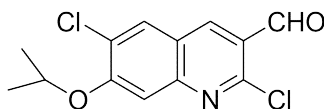
Etapla 2: N-(4-cloro-3-isopropoxifenil)acetamida



A una mezcla de 4-cloro-3-isopropoxianilina (22,5 g, 121 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se le agregó DIPEA (42 mL, 242 mmol) y luego anhídrido acético (17 mL, 181 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se agregó agua (100 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con HCl 1N (ac, 200 mL), salmuera (150 mL) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Se filtró la solución y se concentró. El residuo en bruto se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar el compuesto deseado N-(4-cloro-3-isopropoxifenil)acetamida (19,6 g, 71 %).

15

Etapas 3: 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolin-3-carbaldehído

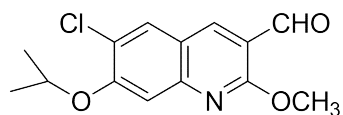


Se agregó DMF (15 mL, 193,6 mmol) a un tubo sellado de 350 mL y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le agregó oxicloruro de fósforo (60,1 mL, 645,6 mmol) por goteo durante 40-50 min. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y luego se agregó N-(4-cloro-3-isopropoxifenil)acetamida (14,7 g,

64,5 mmol) por partes y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre hielo picado. Se filtró el precipitado amarillo, se lavó con agua y se secó en P₂O₅ durante la noche para proporcionar 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolin-3-carbaldehído como un sólido amarillo (17,5 g, 95 %).

Etapas 4: 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-carbaldehído

10

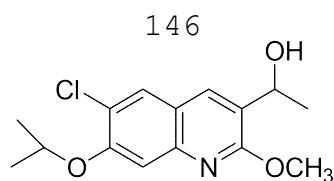


15

20

A 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolin-3-carbaldehído (5,8 g, 20,4 mmol) en un cosolvente de MeOH:THF (1:1, 100 mL) se le agregó NaOMe (2,2 g, 40,8 mmol) por partes a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a TA, la reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuosa (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con Hexano/EA (3:1) para proporcionar 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-carbaldehído (5,07 g, 89 %) como un sólido amarillo.

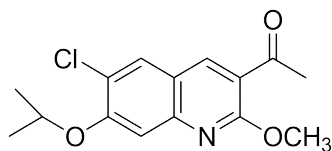
Etapas-5: 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanol



A 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-carbaldehído (5,07 g, 18,17 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C se le agregó una solución de MeMgCl en THF (3 M, 9,1 mL, 27,2 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 3 horas y después se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (3:1) para proporcionar el compuesto 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanol (4,06 g, 76 %).

15

Etapa 6: **1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona**

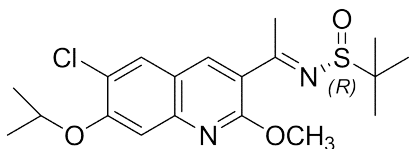


20

A 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanol (4,06 g, 13,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a TA se le agregó DMP (7,0 g, 16,5 mmol) por partes. La reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃

y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitar durante 15 minutos, ambas capas se volvieron transparentes. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (30 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (4:1) para proporcionar 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona (3,67 g, 72 %) como un sólido blanco.

10 *Etapa 7: propan-2-sulfinamida de (R,E)-N-(1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilo*

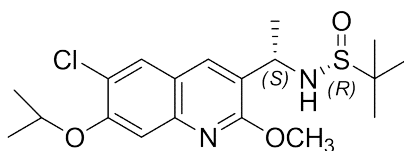


15 A 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona (3,67 g, 12,5 mmol) en THF/tolueno (20 mL : 400 mL) a TA se le agregó (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,03 g, 25 mmol,) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11 mL, 37,5 mmol,). La reacción se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark. Después de someter la
20 reacción a reflujo durante 4 horas y de extraer 150 mL de solvente, la reacción se enfrió a TA. El solvente se extrajo al vacío y se agregaron 50 mL de EtOAc al residuo, seguido por adición de 20 mL de solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de agitar durante 10 minutos, el sólido se extrajo a

través de una almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con EtOAc (200 mL X 2), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (1:1) para proporcionar el compuesto del título
 5 (4,32 g, 87 %).

Etapa 8: propan-2-sulfinamida de (R)-N-((S)-1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilo

10

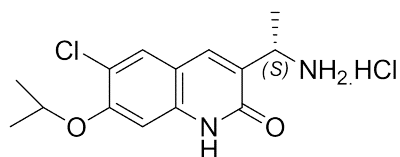


15

20

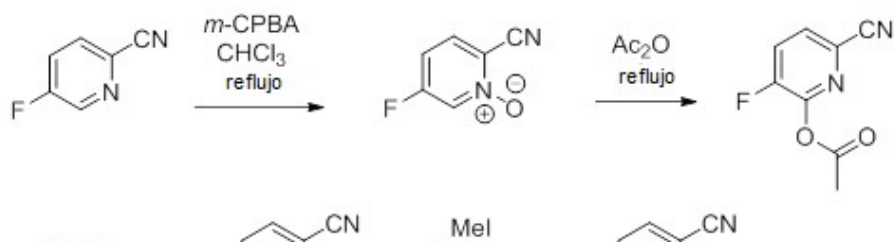
A propan-2-sulfinamida de (*R,E*)-*N*-(1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilo (4,32 g, 10,9 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C se le agregó L-selectrida 1 M (14,2 mL, 14,2 mmol) en THF por goteo. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) y después se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (1:1) para proporcionar el compuesto deseado (3,58 g, 82 %).

Etapa 9: sal de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxiquinolin-2(1H)-ona (II-18).



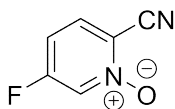
5 A propan-2-sulfinamida de (R)-N-((S)-1-(6-cloro-7-isopropoxi-
2-metoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilo (3,58 g, 8,99 mmol) en
dioxano (50 mL) se le agregó HCl 2 N (50 mL) a TA. La
reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. El solvente se
extrajo al vacío y el residuo se secó al vacío para
10 proporcionar **II-18** en bruto, el cual se purificó
adicionalmente mediante trituración (CH₂Cl₂/MeOH/hexano) para
proporcionar el compuesto **II-18** puro (2,44 g, 86 %) como un
sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,10 (s, 1H),
8,29 (br, s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1 H), 7,08 (s, 1H),
15 4,66 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,87
Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,03 Hz, 6H). LCMS (Método 3, APCI): RT
= 8,06 min, m/z = 281,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21 -- Intermedio III-1: 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-
20 **dihidropiridin-2-carbonitrilo**



5

Etapa 1: 1-óxido de 2-ciano-5-fluoropiridina.

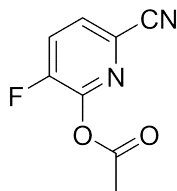


- 10 Se agregó una solución de 5-fluoropicolinonitrilo (7,27 g, 59,5 mmol) en CHCl_3 (60 mL) por goteo mediante embudo de adición a una solución de m-CPBA (<77 %, 22,00 g, 98 mmol) en 160 mL de CHCl_3). La solución se agitó a reflujo durante 4 días, tiempo en el cual la LCMS mostró ~85 % de conversión.
- 15 Se dejó enfriar la muestra, luego se agregó sulfito de sodio (12,4 g, 98 mmol) y la muestra se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, tiempo en el cual la solución se tornó espesa con un precipitado blanco. La muestra se diluyó con DCM (300 mL) y se filtró en un embudo Buchner, y la torta
- 20 de filtración se lavó con DCM (~400 mL). Se precipitó en el filtrado un material blanco. La mezcla filtrada se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (400 mL), durante lo cual los sólidos se integraron a la solución. La capa orgánica se lavó con agua (300 mL), luego se secó (MgSO_4) y se filtró. Se agregó

gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 340 g) con 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando los picos se desprendieron para proporcionar 1-óxido de 2-ciano-5-fluoropiridina (4,28 g, 31,0 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,85 - 8,93 (m, 1 H), 8,23 (dd, $J=9,09, 6,74$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H). LCMS (Método 1): Rt 0,57 min., m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

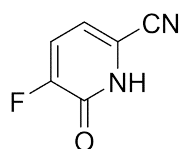
Etapas 2: acetato de 6-ciano-3-fluoropiridin-2-ilo



Una solución de 1-óxido de 2-ciano-5-fluoropiridina (4,28 g, 31,0 mmol) en anhídrido acético (40 ml, 424 mmol) se calentó a reflujo (baño a 150 °C) durante tres días, durante lo cual se oscureció la solución transparente. La muestra se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL) y se agitó durante 1 hora. Se agregó gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 100 g) con 0 a 23 % de EtOAc en hexanos para proporcionar acetato de 6-ciano-3-fluoropiridin-2-ilo (3,32

152
g, 18,43 mmol, 60 % de rendimiento) como un líquido
transparente que solidificó al enfriarse. ^1H NMR (300 MHz,
CLOROFORMO- d): δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
LCMS (Método 1): Rt 1,54 min., m/z 138,8 (pérdida de
5 acetato).

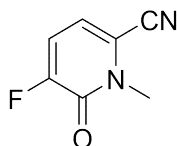
Etapa 3: 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo.



10

Se trató una solución de 6-ciano-3-fluoropiridin-2-il acetato
(3,32 g, 18,43 mmol) en MeOH (40 ml) con carbonato de potasio
(5,10 g, 36,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante
cuatro horas. La LCMS a 2 horas mostró que había finalizado
15 la reacción. El solvente se evaporó a presión reducida. El
residuo se disolvió en agua (100 mL) y se acidificó a pH ≤ 1
con HCl 1M. La solución se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Los
extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se
filtraron y evaporaron a presión reducida para proporcionar
20 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (2,34 g,
16,94 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H
NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,92 (br s, 1 H), 7,73 (br s,
1 H), 7,43 (br s, 1 H). LCMS (Método 1): Rt 0,70 min., m/z
138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: **5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (III-1)**



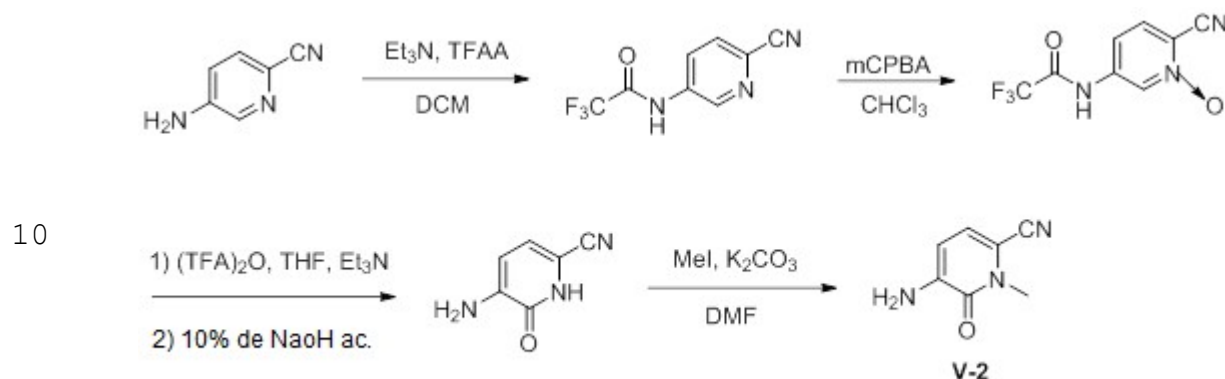
5

Una mezcla de 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (2,31 g, 16,73 mmol) y carbonato de potasio (4,86 g, 35,2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 200 ml se trató con DMF (46 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se agregó MeI (1,2 ml, 19,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con agua (150 mL) y se extrajo con DCM (2x150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida, luego se evaporaron adicionalmente a 60 °C a alto vacío. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage con 0 a 35 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 16 % de EtOAc y 35 % de EtOAc mientras los picos se desprendieron. El pico que se desprendió con 16 % de EtOAc fue material O-metilado y se desechó. El pico que se desprendió con 35 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título **III-1** (1,70 g, 11,17 mmol, 67 % de rendimiento) como

20

un sólido. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,53 (dd, $J=9,38$, 7,62 Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=7,77$, 4,84 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 0,94 min., m/z 152,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 22 -- Intermedio V-2: 5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo**



Etapas 1: N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

15

Se enfrió una solución de 5-aminopicolinonitrilo (5,50 g, 46 mmol, 1 eq.) en 300 mL de DCM a 0 °C y después se trató con TEA (20 mL, 144 mmol, 3,1 eq.) seguido por adición por goteo de anhídrido trifluoroacético (20 mL, 144 mmol, 3,1 eq.).

20

Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La purificación al pasar sobre un tapón de gel de sílice (hexano/EtOAc, 75/25) proporcionó N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,24 g, 73 %) como un sólido

blanco. TLC:Hexano/EtOAc, 8/2.

*Etap*a 2: **N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida-N-óxido.**

5

Se enfrió una solución de N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,24 g, 33,7 mmol, 1 eq.) en 270 mL de CHCl₃ en un baño de hielo, luego se trató por goteo con una solución de mCPBA (7,68 g, 39 mmol, 1,15 eq.) en 65 mL de CHCl₃. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas y después se vertió en H₂O. Después de la agitación con 10 % de NaHSO₃ acuoso y NaHCO₃, se recolectó el sólido y se enjuagó con H₂O, después con CHCl₃. Esto proporcionó 1,86 g (24 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Se recuperó N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida sin reaccionar (4,70 g, 65 %) mediante extracción del filtrado y purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc, 75/25).

20 *Etap*a 3: **5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo.**

Se trató una suspensión de N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida-N-óxido (0,81 g, 3,5 mmol, 1 eq.) en 10,5 mL de THF con TEA (0,75 mL, 5,3 mmol, 1,5 eq.) y se agregó

por goteo anhídrido trifluoroacético (1,74 mL, 12,5 mmol, 3,5 eq.). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agregaron trozos de hielo y 12 mL de NaOH al 10 %. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó a pH ~4 con HOAc y se recolectó el sólido precipitado, lo que proporcionó 0,31 g de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (64 %) como un sólido beige. TLC: DCM/MeOH, 97/3.

10 *Etapa 4:* **5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (V-2).**

Se trató una solución de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3,7 mmol, 1 eq.) en 18 mL de DMF con K₂CO₃ anhidro (1,0 g, 7,26 mmol, 2 eq.) y CH₃I (0,175 mL, 4,0 mmol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua y se extrajo con EtOAc (2x), se secaron los extractos (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un sólido color tostado. El análisis del producto en bruto mediante NMR indicó una relación ~ 8/2 del producto deseado con respecto al isómero O-metilado. La trituration del sólido con Et₂O proporcionó 160 mg del producto deseado (29 %). La purificación de los lavados de Et₂O mediante cromatografía preparativa ISCO C18

proporcionó 82 mg más del compuesto del título **V-1** como la sal de TFA (15 %).

5 TLC: Hexano/EtOAc, 1/1. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6DMSO) δ : 6,94 (d, $J = 7,68$), 6.42 (broad s, 2H), 6,33 (d, $J = 7,68$), 3,55 (s, 3H). LC/MS (Métodos 3): Rt 3,0 min., m/z 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15

20

Tabla 1: Los intermedios enumerados en Tabla 1 se prepararon

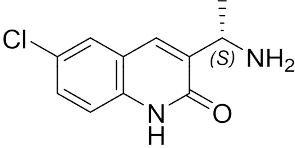
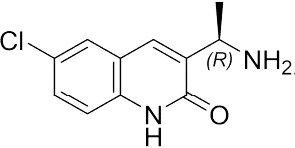
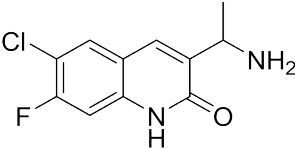
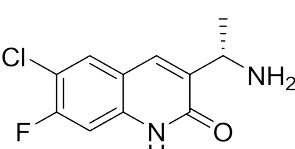
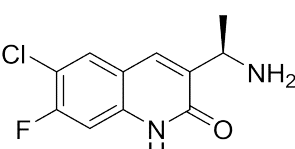
mediante el uso de los métodos descritos anteriormente o se obtuvieron de fuentes comerciales.

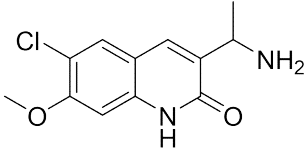
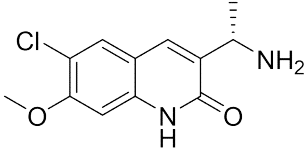
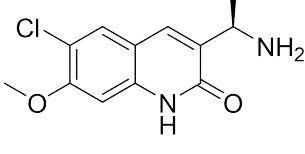
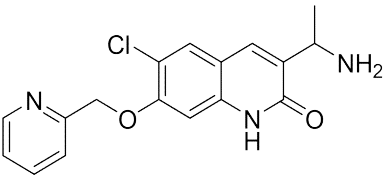
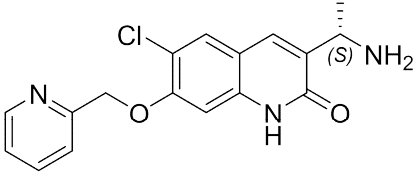
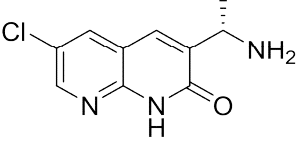
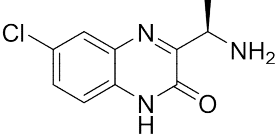
5

10

15

20

N.º de intermedio	Nombre químico	Estructura
II-1	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
II-2	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
II-3	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-4	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-5	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	

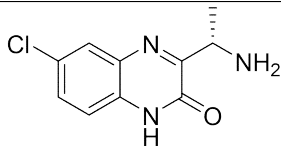
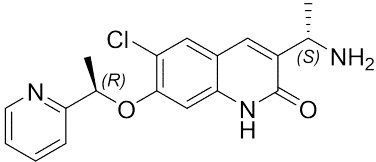
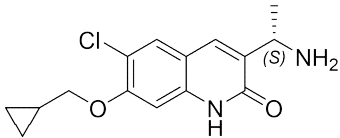
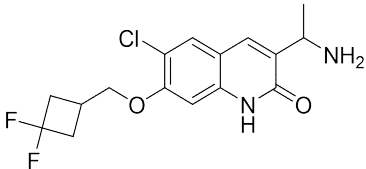
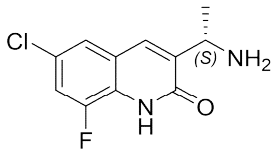
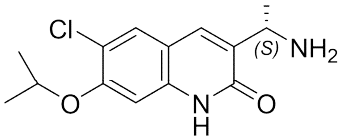
	II-6	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
5	II-7	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
	II-8	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
10	II-9	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoksi)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
15	II-10	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoksi)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
20	II-11	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
	II-12	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona	

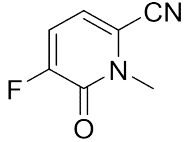
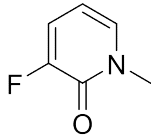
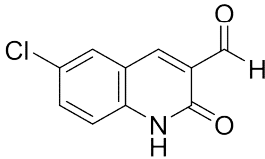
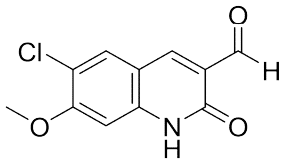
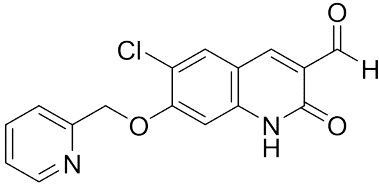
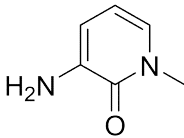
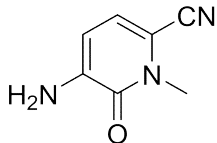
5

10

15

20

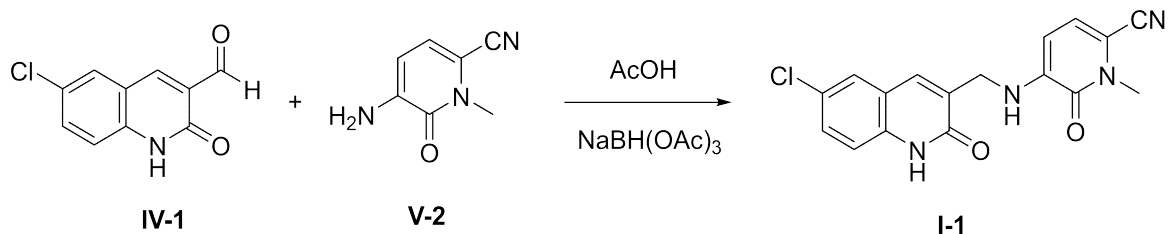
II-13	(<i>S</i>)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona	
II-14	3-((<i>S</i>)-1-aminoetil)-6-cloro-7-((<i>R</i>)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
II-15	(<i>S</i>)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
II-16	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
II-17	(<i>S</i>)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	
II-18	(<i>S</i>)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	

5	III-1	5-fluoro-1-metil-6-oxo- 1,6-dihidropiridin-2- carbonitrilo	
	III-2	3-fluoro-1-metilpiridin- 2(1H)-ona	
	IV-1	6-cloro-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-3- carbaldehído	
10	IV-2	6-cloro-7-metoxi-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-3- carbaldehído	
	IV-3	6-cloro-2-oxo-7-(piridin- 2-ilmetoxi)-1,2- dihidroquinolin-3- carbaldehído	
15	V-1	3-amino-1-metilpiridin- 2(1H)-ona	
	V-2	5-amino-1-metil-6-oxo- 1,6-dihidropiridin-2- carbonitrilo	
20			

Nota: Todas las aminas son sales de clorhidrato, salvo II-5a que es sal de TFA

Ejemplo 23 - 5-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-1)

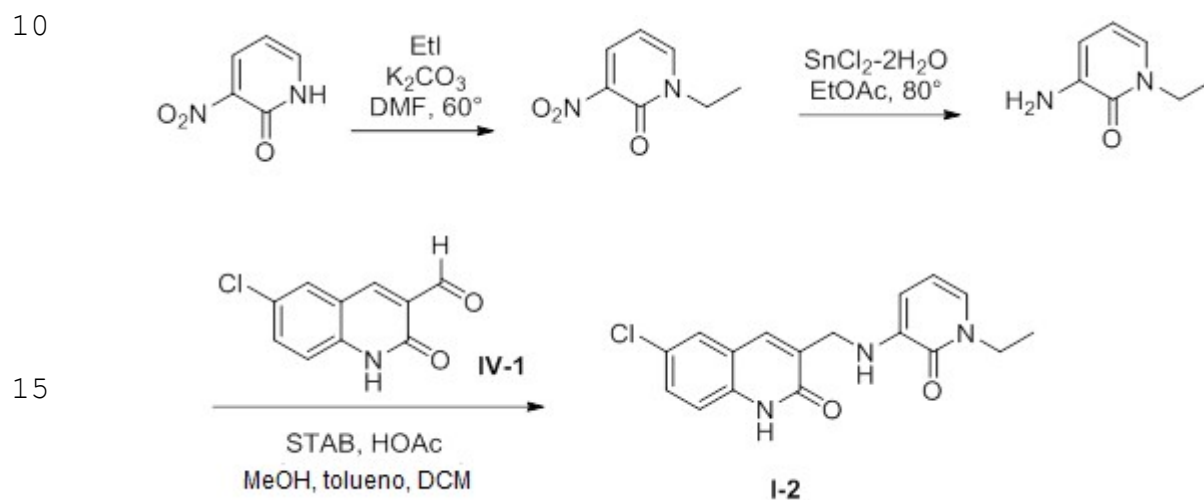
5



A un matraz de botella redonda de 100 mL se le agregó 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído **IV-1** (69,6 mg, 0,335 mmol), 5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **V-2** (50 mg, 0,335 mmol) y ácido acético (0,096 ml, 1,676 mmol) en DCM (10 ml). Finalmente, se cargó triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg, 0,503 mmol) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo flujo de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 mL), luego se lavó con NaHCO₃ saturado, agua (x2) y salmuera. El extracto orgánico combinado se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en Gilson para proporcionar una mezcla del producto y derivado desconocido (~32 mg, 28 % de rendimiento, 81 % de pureza HPLC). La mezcla se sometió a una segunda purificación mediante HPLC para proporcionar un producto puro deseado (4

163
 mg, 3,5 % de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97
 (s, 1 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,45 (br d, J=11,43 Hz, 2 H),
 7,36 (br d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 -
 6,78 (m, 1 H), 6,00 (br d, J=7,92 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H),
 5 3,31 (br s, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 2,37 min, m/z 340,97
 [M+H]⁺.

Ejemplo 24 - 6-cloro-3-((1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona (I-2)



Etapas 1: 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-ona.

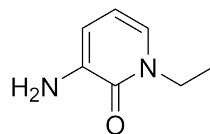


Se trató una mezcla de 3-nitropiridin-2(1H)-ona (1,00 g, 7,14 mmol) y K₂CO₃ (3,00 g, 21,71 mmol) en DMF (30 ml) con yoduro de etilo (0,60 ml, 7,42 mmol) y se agitó a 50 °C durante la

noche. La LCMS indicó una mezcla 4:1 de producto y material inicial. Se agregó más yoduro de etilo (0,25 mL) y la reacción se agitó a 60 °C durante cinco horas. La mezcla amarilla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron a presión reducida para proporcionar 1,08 g de sólido amarillo. El material se disolvió en pocos mL de DCM y se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 25 g, de 0 a 10 % de MeOH en DCM, con elución isocrática a 3 % de MeOH) para proporcionar 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (898,9 mg, 5,35 mmol, 74,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,38 (dd, *J*=7,92, 2,05 Hz, 1 H), 8,24 (dd, *J*=6,60, 2,20 Hz, 1 H), 6,44 (dd, *J*=7,62, 6,45 Hz, 1 H), 4,05 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,18 Hz, 3 H), LCMS (Método 1): Rt 0,96 min., m/z 169,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-amino-1-etilpiridin-2(1H)-ona

20



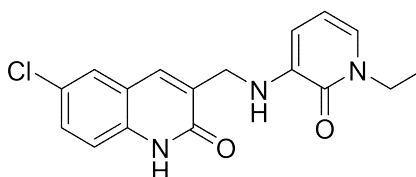
Se agitó una solución de 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (891,2 mg, 5,30 mmol) y cloruro dihidrato de estaño (II) (5,03 g, 22,29 mmol) en EtOAc (30 ml) en un matraz de fondo

redondo de 200 ml a 80 °C durante dos horas; la LCMS a 1,5 horas mostró que la reacción había finalizado. La solución se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se agregó NaHCO₃ (8 g) en partes pequeñas y la mezcla se agitó durante 5 20 minutos, tiempo en el cual se produjo una ligera efervescencia y la mezcla todavía tenía un nivel de acidez elevado (pH ~1). Se agregó agua (50 mL) por partes con agitación vigorosa, primero magnética y luego manual mientras se formaba un precipitado, lo que produjo una mezcla azul 10 oscuro de pH ~8. La mezcla se filtró en un embudo Buchner y la torta de filtración se lavó con varias partes de EtOAc (~100 mL total). Se separaron las capas de filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL) y todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y 15 evaporaron a presión reducida. El sólido azulado resultante (0,64 g) se disolvió en pocos mL de DCM y se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna Snap de gel de sílice de 25 g, de 0 a 9 % de MeOH en DCM, con elución isocrática a 3,8 % de MeOH). El sólido azul obtenido de esta 20 forma se disolvió en DCM, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se sometió nuevamente a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 25 g, de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 67 % de EtOAc) para proporcionar 3-amino-1-

166
etilpiridin-2(1H)-ona (517,7 mg, 3,75 mmol, 70,7 % de
rendimiento) como un sólido ligeramente azul. ¹H NMR (300
MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,88 (dd, J=6,89, 1,91 Hz, 1 H), 6,41
(dd, J=7,04, 1,76 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J=6,90, 6,90 Hz, 1 H),
5 5,06 (s, 2 H), 3,89 (q, J=7,13 Hz, 2 H), 1,19 (t, J=7,18 Hz,
3 H), LCMS (Método 1): Rt 0,76 min., m/z 139,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: **6-cloro-3-((1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona (I-2).**

10



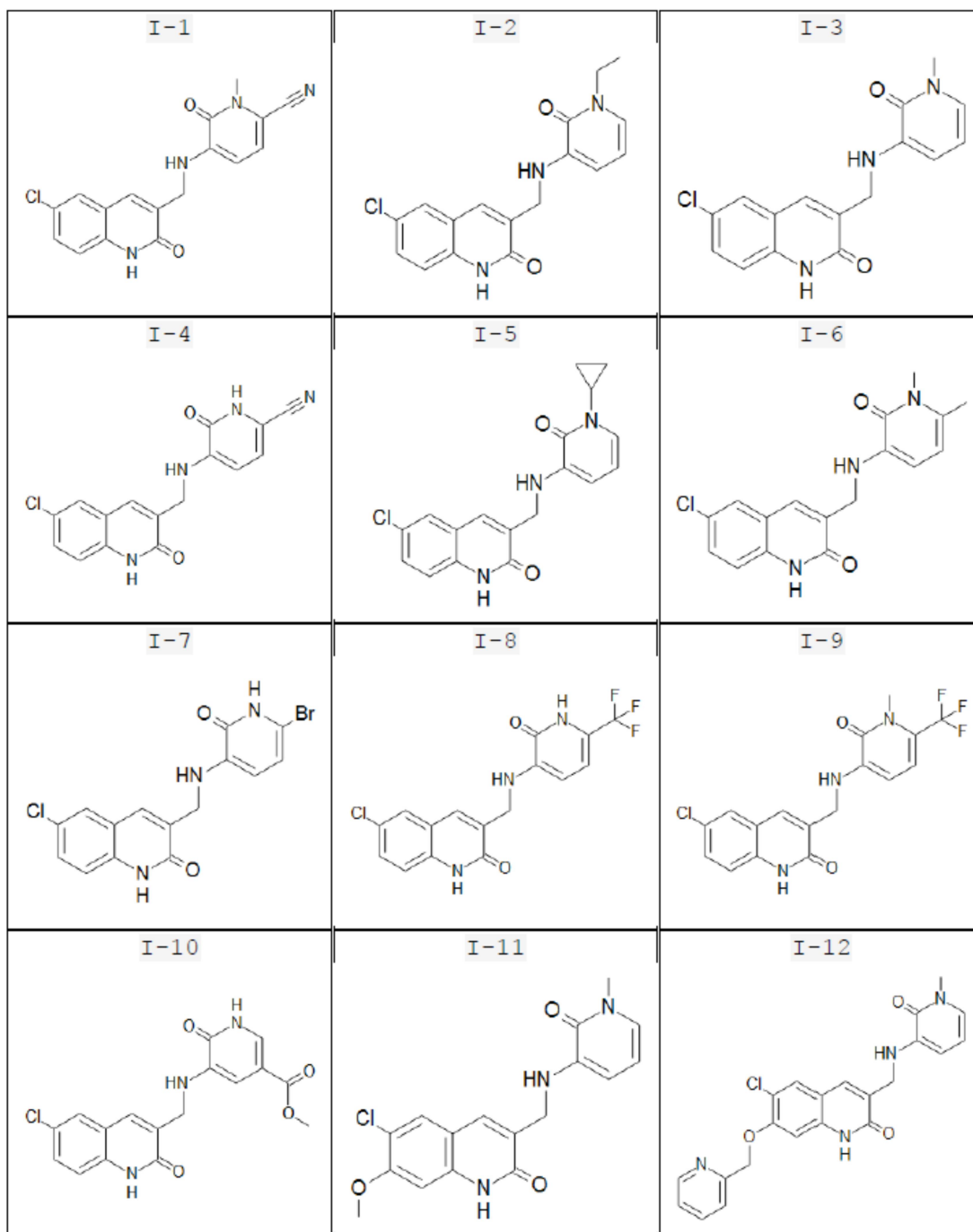
Se trató una suspensión de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-
15 3-carbaldehído (100,1 mg, 0,482 mmol) y 3-amino-1-etilpiridin-2(1H)-ona (67,1 mg, 0,486 mmol) en MeOH (1,5 mL) y tolueno (1,5 mL) con AcOH (27,6 µL) y se agitó a 50 °C durante 5,5 horas, durante lo cual se descargó el color azul del material inicial de piridinona. Los solventes se
20 evaporaron a presión reducida. El residuo rojo se trató de forma sucesiva con dos alícuotas de tolueno (3 mL cada uno) y se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (3 mL) y se trató con AcOH (135,4 µL) y luego se colocó triacetoxiborohidruro de sodio (164,3 mg, 0,775 mmol) en

nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche;
 en pocos minutos el material se incorporó a la solución y en
 una hora un material se precipitó hacia afuera. La muestra se
 diluyó con DCM/MeOH/EtOAc, se trató con gel de sílice y se
 5 evaporó a presión reducida. El material se sometió a
 cromatografía mediante MPLC Biotage (0 a 100 % de EtOAc en
 hexanos) para proporcionar el compuesto del título **(I-2)**
 (25,7 mg, 0,078 mmol, 16,16 % de rendimiento, pureza de HPLC
 100 % a 220 nm) como un sólido verdoso. ^1H NMR (300 MHz,
 10 DMSO- d_6): δ ppm 12,02 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H),
 7,65 (s, 1 H), 7,49 (dd, $J=8,65, 2,20$ Hz, 1 H), 7,30 (d,
 $J=8,79$ Hz, 1 H), 6,90 (dd, $J=4,30, 4,30$ Hz, 1 H), 5,95 - 6,11
 (m, 3 H), 4,16 (d, $J=5,90$ Hz, 2 H), 3,93 (q, $J=6,84$ Hz, 2 H),
 1,22 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Rt 1,15 min., m/z
 15 330,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabla 2: Los compuestos enumerados en la Tabla 2 se

prepararon mediante el uso de métodos similares a los descritos para la preparación de **I-1** y **I-2**.

5



10

15

20

Tabla 3. Señal de LCMS y cambios químicos de NMR de cada compuesto enumerado en la Tabla 2.

5	N.º de comp	LCMS	1H RMN (300 MHz) δ ppm	Nombre químico
10	I-1	m/z: 340,93 (M+H)+ Rt (min): 1,76	1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,45 (br d, J=11,43 Hz, 2 H), 7,36 (br d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,00 (br d, J=7,92 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,31 (br s, 3 H),	5-{[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
15	I-2	m/z: 329,99 (M+H)+ Rt (min): 1,15	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,02 (s, 1 H), 7,79 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,49 (dd, J=8,65, 2,20 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J=4,30, 4,30 Hz, 1 H), 5,95 - 6,11 (m, 3 H), 4,16 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 3,93 (q, J=6,84 Hz, 2 H), 1,22 (t, J=7,04 Hz, 3 H),	6-cloro-3-{[(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona
20				

5	I-3	m/z: 315,98 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,06	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,42 (br s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 6,62 (d, J=6,45 Hz, 1 H), 6,13 (br s, 1 H), 5,95 - 6,04 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,55 (s, 4 H),	6-cloro-3-{[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona
10	I-4	m/z: 327,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,01	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12,01 (br, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (dd, J ₁ =2,35Hz, J ₂ =8,8Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,79Hz, 1H), 6,60-6,80 (m, 2H), 6,00 (d, J=7,62Hz, 1H), 4,17 (d, J=6,16Hz, 2H)	5-{[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
15	I-5	m/z: 342,01 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,15		6-cloro-3-{[(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona

5	I-6	m/z: 329,99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,13	1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,00 (s, 1 H), 7,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 5,98 - 6,04 (m, 1 H), 5,88 - 5,95 (m, 1 H), 5,78 (t, J=6,30 Hz, 1 H), 4,14 (d, J=6,20 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H),	6-cloro-3-{{(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona
10	I-7	m/z: 379,86 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,97	1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,00 (br, 1H), 7,76 (d, J=2,32Hz, 1H), 7,59 ((s, 1H)), 7,45 (dd, J1=2,40Hz, J2=8,78Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,72Hz, 1H), 6,42 (br, 1H), 6,18 (br, 1H), 5,89 (br, 1H), 5,82 (d, J=8,98Hz, 1H) 4,13 (d, J=5,38Hz, 2H)	3-{{(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil}-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona
15				
20	I-8	m/z: 369,90 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,2		6-cloro-3-{{[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]amino}metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona

5	I-9	m/z: 383,93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,43	6-cloro-3-([1-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
10			
15	I-10	m/z: 359,99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,01	metilo 5-[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato
20	I-11	m/z: 346,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,05	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,88 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,88 (dd, J=6,45, 2,05 Hz, 1 H), 5,92 - 6,10 (m, 3 H), 4,12 (d, J=6,45 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 6-cloro-7-metoxi-3-[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona

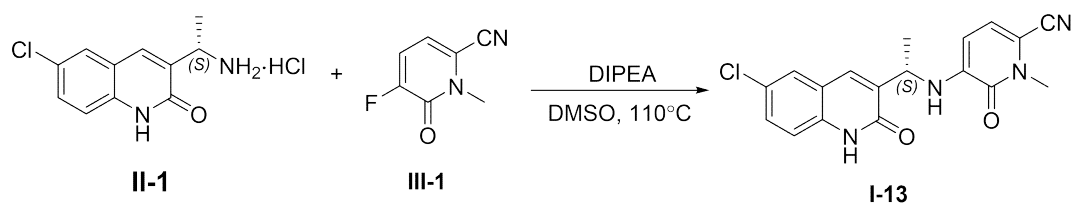
5

I-12		6-cloro-3-[[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]metil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
------	--	---

- 10 a. Los datos LCMS se determinaron mediante el *Método 4*. b. No hay datos disponibles.

15

Ejemplo 25 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-13)



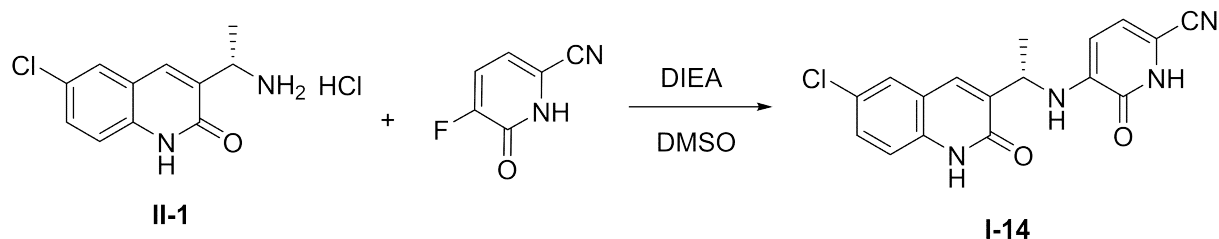
- 20 Una mezcla de 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (1,23 g, 8,09 mmol), clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (1,91 g, 7,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,8 mL, 21,8 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (57 mL) en N₂ se calentó a 110

°C y se agitó durante 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc/H₂O (750 mL/750 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó en ISCO dos veces (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc/hexanos 0~100 %; columna de gel de sílice de 80 g, MeOH/diclorometano 0~5 %). Se combinaron las fracciones incoloras y se extrajo diclorometano a presión reducida en rotavapor hasta que mucho sólido blanco se precipitó hacia afuera. El sólido blanco se recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH frío. Luego se mezcló con MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **I-13** como un sólido blanco (790 mg). m.p. 262-264 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (Método 3): 100 % puro a 254 nm, Rt 10,78 min, m/z 355, 357 [M+H]⁺. El filtrado y las fracciones de color (TLC puro) de la segunda ISCO se combinaron y se trataron con carbón activado y se filtraron (hasta que el filtrado fuera incoloro). Luego el filtrado se concentró a presión reducida en rotavapor para extraer el diclorometano hasta que mucho sólido blanco se precipitó hacia afuera. El sólido blanco se

recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH frío. Luego se mezcló con MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **I-13** como un sólido blanco (970 mg). m.p. 262-264 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (Método 3): 100 % puro a 254 nm, *m/z* 355, 357 [M+H]⁺. El rendimiento total para dos lotes combinados es de 67 %.

Ejemplo 26 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-14)

15

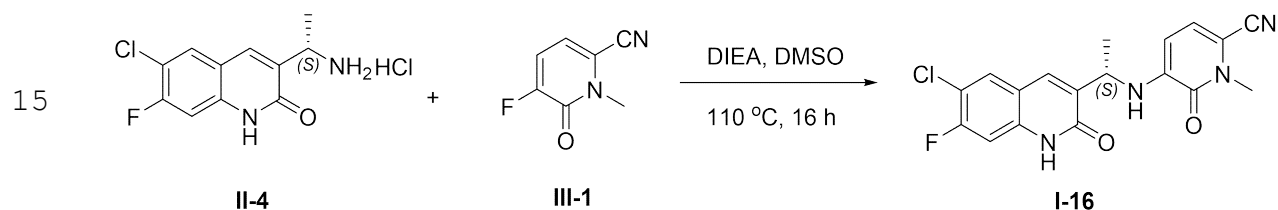


20 Se calentó una mezcla de DIEA (0,165 mL, 0,943 mmol), (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (70 mg, 0,314 mmol), y 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (52,1 mg, 0,377 mmol) en DMSO (1 mL) a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, luego se trató con EtOAc, se lavó con agua dos veces, se secó y se concentró. La purificación biotage con 0 a 10 % de MeOH/DCM en una columna de 10 g proporcionó (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-2-carbonitrilo (12,1 mg, 11,3 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,28 (m, 1H), 6,84 (m, 1 H), 6,68 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,74\text{Hz}$, 3H). LCMS (Método 3): Rt 2,35 min, m/z 361,05 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10

Ejemplo 27 -- (S)-5-((1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-16)



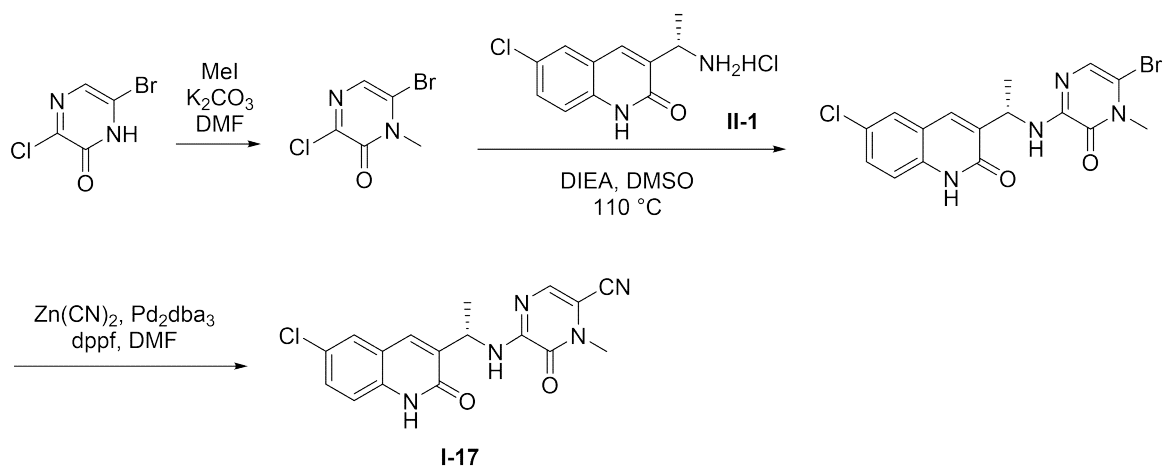
Se calentó una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona **II-4** (1,00 g, 3,61 mmol), 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (604 mg, 3,97 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,8 mmol) en DMSO (15 mL) a 110 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Las MS y TLC mostraron una conversión limpia. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) con agitación

20

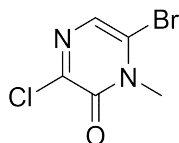
vigorosa. Se filtró el sólido y se lavó con agua, y después se disolvió en EtOAc y se secó en sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentró con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂: diclorometano/EtOAc de 0 a 50 %) para proporcionar el compuesto objetivo **I-16** como un sólido amarillo claro (1,20 g, 89 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (*s*, 1H), 7,95 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (*s*, 1H), 7,21 (*d*, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,94 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (*d*, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,94 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,69-4,62 (*m*, 1H), 3,58 (*s*, 3H), 1,49 (*d*, *J* = 6,6 Hz, 3H); LCMS (Método 3): Rt 5,00 min, *m/z* 373,1, 375,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 28 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo (I-17)

20

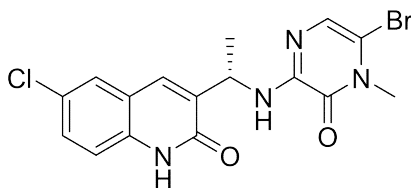


Etapa 1: 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona.



5 Una mezcla de 6-bromo-3-cloropirazin-2(1H)-ona (2 g, 9,55 mmol) y carbonato de potasio (2,77 g, 20,04 mmol) en un matraz de fondo redondo de 200 ml se trató con DMF (25 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se agregó MeI (0,69 ml, 11,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45
10 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con agua (75 mL) y se extrajo con DCM (2x75 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida, luego se evaporaron adicionalmente a 60 °C
15 a alto vacío. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (gel de sílice, de 0 a 35 % de EtOAc en hexanos), con elución isocrática a 16 % de EtOAc y 30 % de EtOAc mientras que se desprendieron los picos de la masa deseada. El pico que se desprendió con 30 % de EtOAc
20 proporcionó 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,30 g, 5,82 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,50 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 1,44 min., m/z 222.9, 224,9 [M+H]⁺.

Etapa 2: **(S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il) amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona**



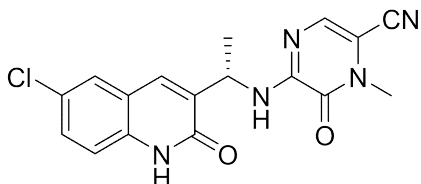
5

Una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (200 mg, 0,772 mmol) y 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona (189,2 mg, 0,847 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con DIEA (400 μ L, 2,290 mmol) y se agitó a 110 °C durante cinco horas. La muestra se mezcló con agua (75 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se filtraron, se agregó gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. La muestra se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 25 g, 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se desprendieron los picos) para proporcionar (S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il) amino)etil)-6-cloro quinolin-2(1H)-ona (32,9 mg, 0,080 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,56 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,30 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 1,44 (d, *J*=6,74

20

180
Hz, 3 H), LCMS (Método 1): Rt 2,55 min., m/z 410,8 [M+H]⁺.

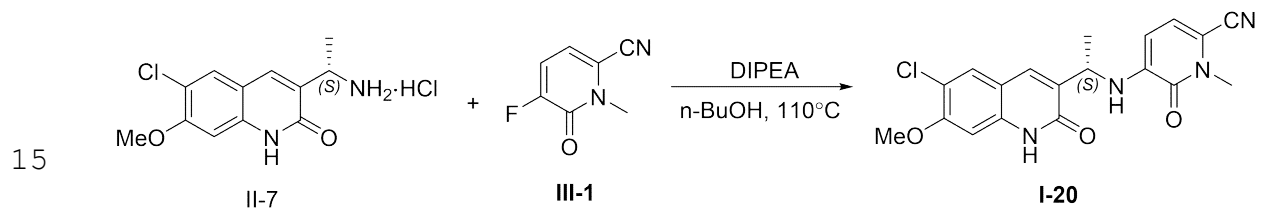
Etapa 3: (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo (I-17).



10 Se colocó una mezcla de (S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona
(31,0 mg, 0,076 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,4 mg, 8,08 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8,7 mg, 0,016 mmol), y dicianocinc (18,1 mg, 0,154 mmol) en nitrógeno en un vial de
15 2 dram. Se agregó DMF (1,4 ml) mediante jeringa. Se evacuó la atmósfera y se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS indicó que había finalizado la reacción. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre agua
20 (15 mL) y DCM (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron, se agregó gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (0 a 65 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se

desprendieron los picos) para proporcionar el compuesto del título **I-17** (20,1 mg, 0,055 mmol, 72,0 % de rendimiento, pureza de HPLC 96,5 % a 220 nm) como un sólido anaranjado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,59 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1,48 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Rt 1,25 min., m/z 356,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 29 -- (S)-5-((1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-20)



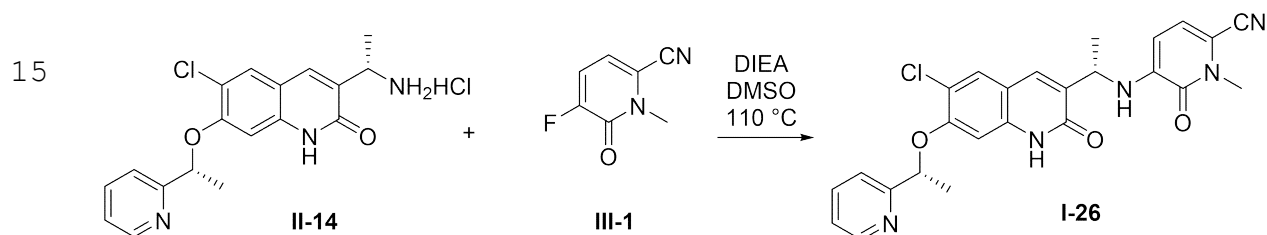
Una mezcla de 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (58 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona **II-7** (100 mg, 0,35 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 μL, 1,04 mmol) en n-BuOH (3 mL) se calentó a 110 °C en un tubo sellado en N₂ y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO (columna de gel de sílice de 20 g, EtOAc/hexanos de 0~100 %). El sólido

20

blancuzco obtenido se trituró con EtOAc/hexanos, se filtró, se disolvió en MeCN/H₂O caliente (10 mL/10 mL) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **I-20** como un sólido blanco (78 mg, 58 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Rt 4,98 min, m/z 385 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 30 -- 5-(((S)-1-(6-cloro-2-oxo-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-26)

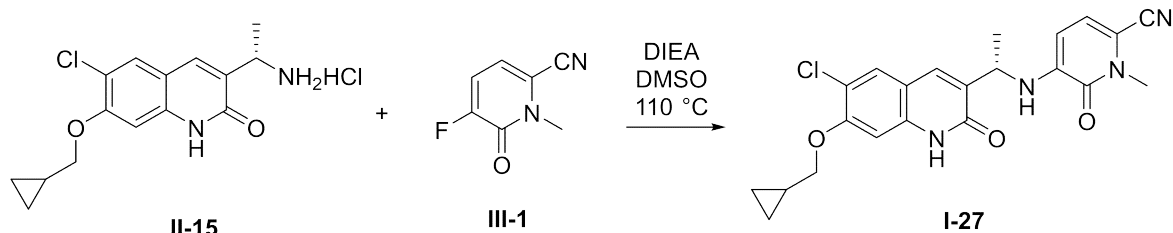


Se trató una mezcla de 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (35,2 mg, 0,231 mmol) y clorhidrato de 3-((S)-1-aminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona **II-14** (80 mg, 0,210 mmol) con DMSO (1,5 ml) y DIEA (111 µL, 0,636 mmol). La solución se agitó a 110 °C durante cinco horas. La muestra se mezcló con

20

agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2x15 mL). Los extractos se lavaron con agua (2x20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron, se agregó gel de sílice, y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se sometió a cromatografía
 5 mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 10 g) con 0 a 3,4 % de MeOH en hexanos. El material obtenido de esta forma se disolvió en MeCN (2 mL), se trató con agua (1 mL), se congeló en un baño de hielo seco/acetona y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (**I-26**) (32,7 mg,
 10 0,069 mmol, 33 % de rendimiento, pureza de HPLC 100 % a 220 nm) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,75 (s, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 7,80 (dd, $J=7,50$, 7,50 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J=7,48$, 4,84 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=7,62$ Hz, 1
 15 H), 6,82 - 6,89 (m, 2 H), 5,93 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 5,50 (q, $J=6,16$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,66 (d, $J=6,16$ Hz, 3 H), 1,44 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 2,61 min., m/z 475,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 31 -- (S)-5-((1-(6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-27)**



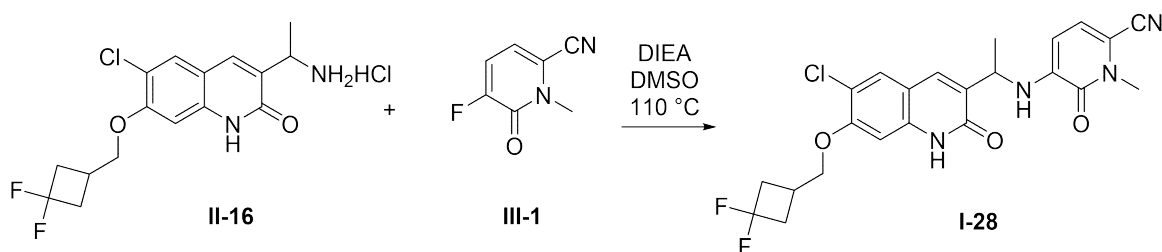
5

Se trató una solución de 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (18,3 mg, 0,120 mmol) y clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona **II-15** (35 mg, 0,106 mmol) con DMSO (0,8 ml) y DIEA (57 µL, 0,326 mmol). La solución se agitó a 110 °C durante 3,5 horas. La muestra se mezcló con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2x10 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron, se agregó gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 10 g) con 0 a 70 % de EtOAc en hexanos. El material obtenido de esta forma se disolvió en MeCN (0,8 mL), se trató con agua (0,4 mL), se congeló en un baño de hielo seco/acetona y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (**I-27**) (23,9 mg, 0,056 mmol, 52,9 % de rendimiento, pureza de HPLC > 99 % a 220 nm) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1

20

H), 6,89 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=6,74$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 0,34 - 0,44 (m, 2 H). LCMS (Método 1): Rt 2,61 min., m/z 424,9 $[M+H]^+$.

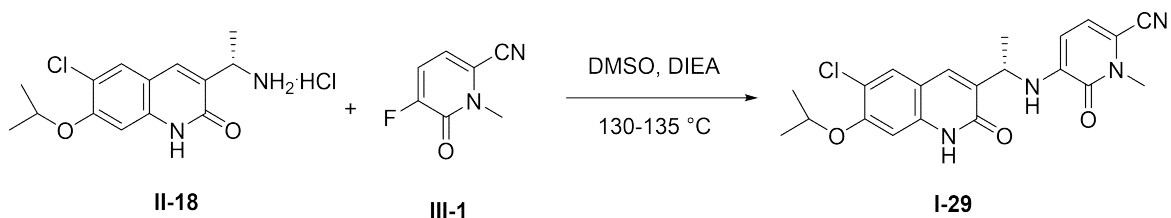
Ejemplo 32 -- 5-((1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-28)



Se trató una mezcla de 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (26,7 mg, 0,176 mmol) y clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona **II-16** (59,7 mg, 0,157 mmol) con DMSO (1 ml) y DIEA (84 μ L, 0,481 mmol). La solución se agitó a 110 °C durante ocho horas. La LCMS indicó que había finalizado la reacción. La muestra se mezcló con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se trataron con gel de sílice

y se evaporaron a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 10 g, 0 a 75 % en EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título **I-28** (40,5 mg, 0,085 mmol, 54,2 % de rendimiento, pureza HPLC 100 % a 220 nm) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,91 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 4,65 (quin, *J*=6,82 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=4,10 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 1,48 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Rt 1,51 min., *m/z* 475,1 [M+H]⁺.

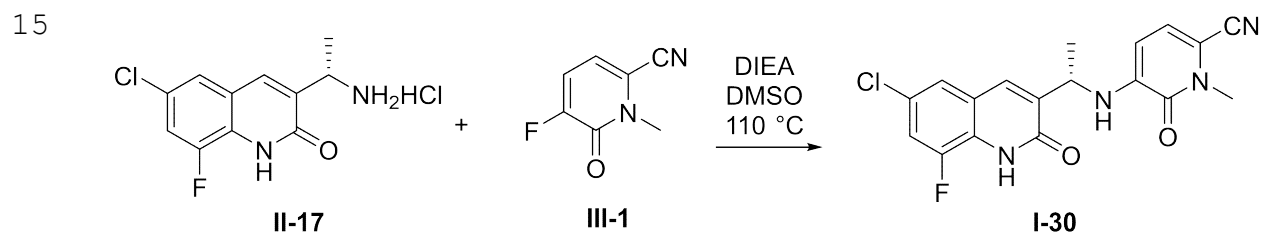
Ejemplo 33 - (S)-5-((1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-29)



Se calentó una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxiquinolin-2(1H)-ona **II-18** (128 mg, 0,4 mmol, 1 eq.), 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (67 mg, 0,44 mmol, 1,1 eq.) y DIPEA (148 mg, 1,2 mmol, 3 eq.) en 4 mL de DMSO a 130-135 °C durante 80 minutos.

La mezcla de reacción se vertió luego en agua y el sólido resultante se recolectó y se enjuagó con agua. La cromatografía en 3,5 g de gel de sílice mediante el uso un DCM para gradiente DCM/EtOH (98/2) seguida por trituración con H₂O/MeOH proporcionó **I-29** (93 mg, 56 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,80 (amplio s, 0,7H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,41, 1H), 5,93 (d, *J* = 7,68, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 7,41, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,03, 6H). LC/MS (Método 3), *R*_t 5,5 min, *m/z* 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 34 -- (S)-5-((1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-30)



Una solución de clorhidrato de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona **II-17** (91,7 mg, 0,331 mmol) y 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (56,8 mg, 0,373 mmol) en DMSO (2,0 ml) se trató con DIEA (172 µl, 0,985 mmol) y se agitó a 110 °C durante cuatro horas. La muestra se agregó a agua (30 mL) y el precipitado resultante

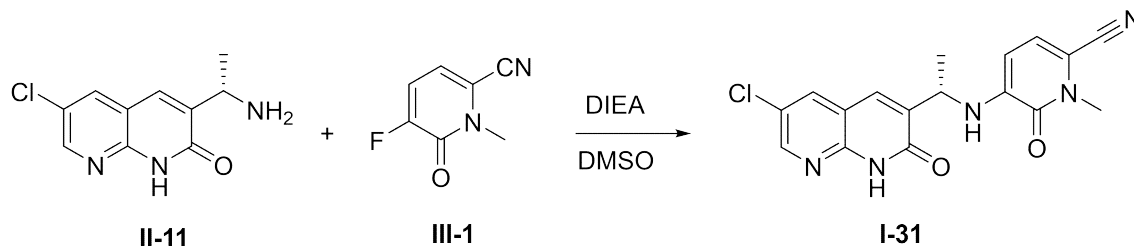
se extrajo con DCM (2x20 mL) y EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se sometió a cromatografía mediante

5 MPLC Biotage (columna de gel de sílice de 10 g) con 0 a 45 % de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se desprendieron los picos. Las fracciones del producto se combinaron, se lavaron con agua (2x30 mL) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (4 mL) y

10 agua (2 mL), se congeló (baño de hielo seco y acetona) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **I-30** (62,0 mg, 0,166 mmol, 50,3 % de rendimiento, pureza de HPLC 100 % a 220 nm) como un sólido amarillo grisáceo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 -

15 7,65 (m, 2 H), 6,97 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 4,61 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 2,39 min., *m/z* 373,0 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 35 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (I-31)**



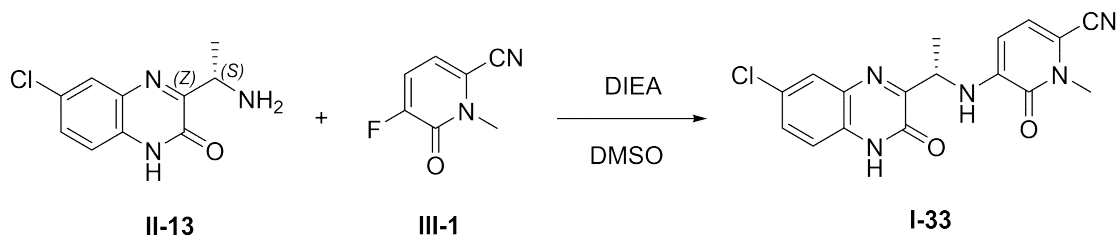
5

La mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona **II-11** (100 mg, 0,447 mmol), 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (82 mg, 0,537 mmol) y DIEA (0,234 ml, 1,341 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 110°C durante dos horas. La LC-MS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, luego se agregó agua y se filtró. La purificación biotage del producto bruto con 0-10 % de MeOH/DCM en columna de 25 g proporcionó (S)-5-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **I-31** (53,8 mg, 33,8 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 6,71 - 7,07 (m, 2 H), 5,91 (d, J=8,21 Hz, 1 H), 4,52 - 4,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,74 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Rt 2,22 min, m/z 356,01 [M+H]⁺.

15

20

Ejemplo 36 -- (S)-5-((1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-

carbonitrilo (I-33)

5

Al compuesto **II-13** (59 mg, 0,175 mmol) en DMSO (5 mL) en un tubo sellado se le agregó 5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo **III-1** (35 mg, 0,23 mmol) y DIEA (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a TA, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL X 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante ISCO C-18 inversa con agua (TFA al 0,1 %) a CH₃CN (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (**I-33**) (22 mg, 34 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,57 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 9,06 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Rt 5,30 min, m/z 357,1 [M+H]⁺.

20

Tabla 4: Los compuestos enumerados en Tabla 4 se prepararon mediante el uso de métodos similares a los descritos para la preparación de **I-13** a **I-33**.

5	I-13	I-14	I-15
10	I-16	I-17	I-18
15	I-19	I-20	I-21
20	I-22	I-23	I-24

5	I-25		I-26		I-27	
10	I-28		I-29		I-30	
15	I-31		I-32		I-33	

Tabla 5. Señal de LCMS y cambios químicos NMR de cada compuesto enumerado en la Tabla 4.

20

N.º de comp	LCMS ^a	¹ H RMN (300 MHz) δ ppm	Nombre químico
		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm	

5

10

15

20

5

I-16	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,35		5-{[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
I-17	m/z: 356,07 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,25	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,59 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-{[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazina-2-carbonitrilo
I-18	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,35		5-{[(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

10

15

20

5

I-19	m/z: 373,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,28	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,12 (s, 1 H), 7,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,21 (d, J=10,26 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=6,90 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,49 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-{[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
I-20	m/z: 385,12 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,26		5-{[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
I-21	m/z: 385,14 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,26		5-{[(1R)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

10

15

20

5

I-22	m/z: 385,06 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,23	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,92 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,90 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=7,04 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[[1-(6-cloro-7- metoxi-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-3- il)etil]amino}-1- metil-6-oxo-1,6- dihidropiridin-2- carbonitrilo
I-23	m/z: 462,20 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,61	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,89 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 7,88 (td, J=7,70, 1,91 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=7,33, 4,98 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,57 - 4,72 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[[1-(1S)-1-[6- cloro-2-oxo-7- (piridin-2- ilmetoxi)-1,2- dihidroquinolin-3- il]etil]amino}-1- metil-6-oxo-1,6- dihidropiridin-2- carbonitrilo

20

5

10

15

20

I-24	m/z: 462,17 (M+H)⁺ Rt (min): 1,61	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,88 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,40 Hz, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,90 (br d, J=7,33 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,57 - 4,71 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[(1R)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
I-25	m/z: 462,08 (M+H)⁺ Rt (min): 1,2925	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,89 (s, 1 H), 8,58 - 8,63 (m, 1 H), 7,88 (ddd, J=7,62, 7,62, 1,76 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=6,89, 5,42 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,56 - 4,71 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,45 Hz, 3 H),	5-([1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

5	I-26	m/z: 476,24 (M+H)⁺ Rt (min): 1,4	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,75 (s, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 7,80 (dd, J=7,50, 7,50 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=7,48, 4,84 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,82 - 6,89 (m, 2 H), 5,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,50 (q, J=6,16 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,66 (d, J=6,16 Hz, 3 H), 1,44 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
10				
15	I-27	m/z: 425,55 (M+H)⁺ Rt (min): 1,48	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,89 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 3,92 (d, J=6,74 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 0,34 - 0,44 (m, 2 H),	5-[[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
20				

5	I-28	m/z: 475,05 (M+H)⁺ Rt (min): 1,51	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=6,82 Hz, 1 H), 4,12 (d, J=4,10 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[(1-{6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
10	I-29		¹H RMN(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (amplio s, 0,7H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,41, 1H), 5,93 (d, J = 7,68, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,41, 3H), 1,33 (d, J = 6,03, 6H)	5-{[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
15				
20	I-30	m/z: 373,22 (M+H)⁺ Rt (min): 1,27	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,61 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H)	5-{[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

5

I-31	m/z: 356,20 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,09	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 6,71 - 7,07 (m, 2 H), 5,91 (d, J=8,21 Hz, 1 H), 4,52 - 4,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,74 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo
I-32	m/z: 356,15 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,28	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,06 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,60 Hz, 3H),	5-[[(1R)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

10

15

20

	m/z:	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,19 Hz, 1H),	5-[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-
--	------	---	---------------------------------

5

10

a. Los datos de LCMS se determinaron mediante el *Método 4*.

Ejemplo 37 -- Ensayo enzimático IDH1-R132H y IDH1-R132C

15 Se realizaron ensayos en una placa negra de 384 pocillos. Se
incubó una alícuota de 250 nL del compuesto con 10 μ L de la
proteína recombinante IDH1-R132H 30 nM o IDH1-R132C 10 nM en
amortiguador de ensayo (Tris 50 mM pH = 7,5, NaCl 150 mM,
MgCl₂ 5 mM, de albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v), y
20 Triton X-100 al 0,01 %) en cada pocillo a 25 °C durante 15
minutos. Después se centrifugó la placa brevemente, se agregó
una alícuota de 10 μ L de solución de α -cetoglutarato 2 mM y
NADPH 20 μ M preparada en amortiguador de ensayo, se agregó a
cada pocillo y la reacción se mantuvo a 25 °C durante 45

minutos. Se agregó una alícuota de 10 μ L de solución de diaforasa (0,15 U/mL de diaforasa y Resazurin 30 μ M en amortiguador de ensayo) a cada pocillo. La placa se mantuvo a 25 °C durante 15 minutos y después se leyó en un lector de placas con longitudes de onda de estimulación y emisión a 535 nm y 590 nm, respectivamente. Se calculó la IC₅₀ de un compuesto dado al ajustar la curva de respuesta a la dosis de la inhibición del consumo de NADPH a una concentración dada con la ecuación logística de cuatro parámetros.

10

Ejemplo 38 -- Ensayo celular 2-HG mediante el uso de células IDH1 mutantes de HCT116

Se cultivaron células mutantes IDH1-R132H y IDH1-R132C isogénicas de HCT116 en medio de cultivo (McCoy's 5A, 10 % de suero fetal bovino, 1X de solución antibiótica-antimicótica y 0,3 mg/mL G418) en CO₂ al 5 % en una incubadora a 37 °C. Para preparar el ensayo, se tripsinizaron las células y se resuspendieron en medio de ensayo (McCoy's 5A sin L-glutamina, suero de bovino fetal al 10 %, 1X solución antibiótica-antimicótica y 0,3 mg/mL G418). Se transfirió a cada pocillo una alícuota de 10.000 células/100 μ L de una placa transparente de 96 pocillos de cultivo de tejido. Las células se incubaron en CO₂ al 5 % a 37 °C en una incubadora

durante la noche para permitir una unión celular adecuada. Se agregó luego a cada pocillo una alícuota de 50 μL del compuesto que contenía medio de ensayo y la placa de ensayo se mantuvo en CO_2 al 5 % a 37 °C en una incubadora durante 24
5 horas. Luego se extrajo el medio de cada pocillo y se agregaron 150 μL de una mezcla de metanol/agua (80/20 v/v) a cada pocillo. Las placas se mantuvieron en un congelador a -80 °C durante la noche para permitir una lisis celular completa. Se analizó una alícuota de 125 μL del sobrenadante
10 extraído mediante espectrometría de masas de alto rendimiento RapidFire (Agilent) para determinar el nivel celular 2-HG. La IC_{50} de un compuesto determinado se calculó al ajustar la curva de respuesta a la dosis de la inhibición celular 2-HG a una concentración dada con la ecuación logística de cuatro
15 parámetros.

La Tabla 6 que figura más adelante proporciona la actividad de cada compuesto de conformidad con la leyenda en la cual
"++++" indica una inhibición a una concentración < 0,01 μM ;
20 "+++" indica una inhibición a una concentración entre 0,01 μM y 0,1 μM del compuesto descrito; "++" indica una inhibición a una concentración de 0,1 μM a 1 μM del compuesto descrito; y "+" indica una inhibición a una concentración > 1 μM para la Enzima IDH1 R132H, HCT116 IDH1 R132H, y HCT116 IDH1 R132C.

Para la enzima IDH1 R132C, “++++” indica una inhibición a una concentración < 0,1 μ M; “+++” indica una inhibición a una concentración entre 0,1 μ M y 1 μ M del compuesto descrito; “++” indica una inhibición a una concentración de 1 μ M a 10 μ M del compuesto descrito; y “+” indica inhibición a una concentración > 10 μ M.

Tabla 6. Resultados de los compuestos ilustrativos de la Fórmula I en los ensayos IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H y IDH1-MS-HTC116-R132C.

N.º comp	Intervalo de enzima IDH1 R132H	Intervalo de enzima IDH1 R132C	Intervalo de HCT116 IDH1 R132H	Intervalo de HCT116 IDH1 R132C
I-1	+++			
I-2	++	+		
I-3	++	+		
I-4	+++	+++		
I-5	++	+		
I-6	++	+		
I-7	+			
I-8	+			
I-9	++	+		
I-10	+			
I-11	++	+		
I-12	+++	+		
I-13	+++	+++	+++	+++

5

10

15

20

206
Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de
determinar, mediante el uso de la experimentación de rutina
5 solamente, gran cantidad de equivalentes a las modalidades
específicas descritas en la presente. Se pretende que dichos
equivalentes se encuentren comprendidos en el alcance de las
siguientes reivindicaciones.

10

15

20