

SIB EX4807R

P074158 SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 15778433.1, pubblicazione n° 3194376

a nome di **Forma Therapeutics, Inc.**

di **500 Arsenal St., Suite 100, Watertown, Massachusetts 02472, U.S.A.**

* * * * *

"DERIVATI DI PIRIDIN-2(1H)-ONE CHINOLINONE COME INIBITORI DI ISOCITRATO
DEIDROGENASI MUTANTE"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

Riferimento incrociato a domande correlate

Questa domanda rivendica il beneficio della priorità di Domanda provvisoria U.S.A. N. 62/053.006, depositata il 19 settembre 2014 e Domanda provvisoria U.S.A. N. 62/128.089, depositata il 4 marzo 2015, e Domanda provvisoria U.S.A. N. 62/150.812, depositata il 21 aprile 2015.

Campo dell'invenzione

La presente invenzione è rivolta a inibitori di proteine di isocitrato deidrogenasi mutante (*mt-IDH*) con attività neomorfica utili nel trattamento di malattie o disturbi associati a tali proteine IDH mutanti inclusi disturbi della proliferazione cellulare e tumori. Specificamente, l'invenzione riguarda composti e composizioni che inibiscono *mt-IDH*, detti composti e composizioni per l'uso in metodi di trattamento di malattie o disturbi associati a *mt-IDH* e metodi di sintesi di questi composti.

Fondamento dell'invenzione

Le isocitrato deidrogenasi (IDH) sono enzimi che partecipano al ciclo dell'acido citrico (metabolismo cellulare). Esse catalizzano la decarbossilazione ossidativa dell'isocitrato a 2-ossoglutarato (cioè, α -chetoglutarato, α -KG). Ci sono tre isoforme all'interno della famiglia IDH. IDH-1, espressa nel citoplasma e perossisoma, IDH-2, localizzata nei mitocondri, entrambi utilizzano NADP⁺ come cofattore ed esistono come omodimeri. IDH-3 è localizzata nella matrice mitocondriale e utilizza NAD⁺ come cofattore ed esiste come tetramero. Mutazioni in IDH-1 (citosolica) e IDH-2 (mitocondriale) sono state identificate in varie malattie o disturbi tra cui glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumori neuroectodermici primordiali sopratentoriali, leucemia mieloide acuta (AML), cancro alla prostata, cancro alla tiroide, cancro del colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periferico delle cellule T e melanoma (L. Deng et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178 (3), 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Le mutazioni sono state osservate in corrispondenza o vicino a residui chiave nel sito attivo: G97D, R100, R132, H133Q e A134D per IDH1 e R140 e R172 per IDH2. (Vedere L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85,

457).

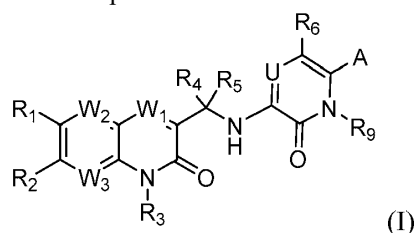
È stato mostrato che forme mutanti di IDH-1 e IDH-2 perdono attività di tipo selvatico e mostrano invece un'attività neomorfica (nota anche come guadagno di attività funzionale), di ridurre l'alfa-chetoglutarato a 2-idrossiglutarato (2-HG) . (Vedere P.S. Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225; Zhao et. al., Science 324, 261 (2009); Dang et al. Nature 462, 739 (2009)). In generale, la produzione di 2-HG è enantiospecifica, con conseguente generazione di D-enantiomero (noto anche come R enantiomero o R-2-HG). Le cellule normali hanno bassi livelli basali di 2-HG, mentre le cellule che portano mutazioni in IDH1 o IDH2 mostrano livelli significativamente elevati di 2-HG. Alti livelli di 2-HG sono stati rilevati anche nei tumori che portano le mutazioni. Ad esempio, alti livelli di 2-HG sono stati rilevati nel plasma di pazienti con AML contenente IDH mutante. (Vedere S. Gross et al., J. Exp. Med., 2010, 207 (2), 339). È stato dimostrato che alti livelli di 2-HG bloccano il DNA dipendente da α -KG e l'istone demetilasi e, in ultima analisi, determinano una de-differenziazione impropria delle cellule progenitrici ematopoietiche nei pazienti affetti da AML (Wang et. al., Science 340, 622 (2013); Losman et al., Science 339, 1621 (2013)).

Inoltre, i pazienti con la malattia di Oiler e la sindrome di Mafucci (due malattie rare che predispongono a tumori cartilaginei) hanno dimostrato di essere somaticamente a mosaico per le mutazioni IDH1 e 2 e mostrano alti livelli di D-2-HG. (Vedere Amary et al., Nature Genetics, 2011 e Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

L'inibizione dei mt-IDH e la loro attività neomorfa con inibitori a piccole molecole hanno quindi il potenziale per essere un trattamento per tumori e altri disturbi della proliferazione cellulare.

Sommario dell'invenzione

Un primo aspetto dell'invenzione riguarda composti di Formula I:



e loro sali farmaceutici, enantiomeri, idrati, solvati e tautomeri.

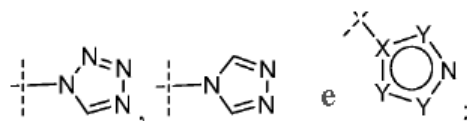
in cui:

ogni W_1 e W_2 è indipendentemente CH, CF o N;

W_3 è indipendentemente CR_2 o N;

U è N o CR_6 ;

A è scelto dal gruppo costituito da H, D, alogeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -CONH₂, -CONHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'SO-, eteroarile, -SOMe, -SO₂Me,



in cui X e Y sono indipendentemente in ogni caso C, N, NR', S, e O, a condizione che l'anello contenente X e Y non può avere più di 4 atomi N o NH o più di un atomo S o O, e in cui gli S e O non sono contigui;

R e R' in ogni caso sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da H, OH, CN, -CH₂CN, alogeno, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alchile, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, C₃-C₈ cicloalchilalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, e eteroarile, in cui ogni R è opzionalmente sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo costituito da OH, alogeno, C₁-C₆ alcossile, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, eteroarile, e R₇S(O)-;

R₁ è indipendentemente OH, CN, alogeno, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile, in cui ogni C₁-C₆ alchile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile è opzionalmente sostituito una o più volte con sostituenti scelti dal gruppo costituito da alogeno, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ alchile, e C₁-C₆alcossile;

ogni R₂ è indipendentemente H, OH, CN, alogeno, CF₃, CHF₂, benzile, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' o OCHR'R₇, in cui C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile è opzionalmente sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈cicloalchile, C₃-C₈ cicloalchile sostituito con uno

o più alogeni, eterocicliche da 3 a 8 termini, arile, -eteroarile-C(O)NH₂, e eteroarile;

oppure R₁ e R₂ possono combinarsi a formare un C₄-C₆ cicloalchile o un eterocicliche da 3 a 8 termini contenente almeno un atomo scelto dal gruppo costituito da N, O, e S;

R₃ è H, D, C₁-C₆ alchile, o; -OH;

R₄ e R₅ sono indipendentemente H, D, alogeno, CH₂OH, C₁-C₃ alchile, o C₁-C₃ alchile sostituito con alogeno, o

R₄ e R₅ quando combinati possono formare un C₃-C₆ cicloalchile o C₃-C₆ eterocicliche;

ogni R₆ è H, alogeno, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alchile sostituito con alogeno, C₁-C₆ alcossile, C₁-C₆ alcossile sostituito con uno o più alogeni, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterocicliche da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile;

R₇ e R₈ sono indipendentemente H, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterocicliche da 3 a 8 termini, arile, e eteroarile; o quando combinati R₇ e R₈ possono formare un anello di eterocicliche o eteroarile da 3 a 8 termini;

R₉ è indipendentemente H, D, CD₃, CF₃, C₁-C₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₃₋₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, e cicloalchile è opzionalmente sostituito con gruppo amminico, OH, alogeno, o alcossile;

n è 0, 1, o 2; e

r è 0, 1, o 2;

a condizione che quando A è H, allora R₁ non è C₁-C₆ alchile o C₁-C₆ alcossile e R₁ e R₂ non possono combinarsi a formare un un eterocicliche da 3 a 8 termini.

Un altro aspetto dell'invenzione si riferisce al composto di Formula I per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia o disturbo associato con isocitrato deidrogenasi mutante. Il metodo prevede la somministrazione a un paziente che necessita di un trattamento per malattie o disturbi associati all'isocitrato deidrogenasi mutante di una quantità efficace di un composto di Formula I.

Un altro aspetto dell'invenzione è rivolto al composto di Formula I per uso in un metodo che inibisce l'isocitrato deidrogenasi mutante. Il metodo prevede la somministrazione ad un paziente che ne ha bisogno di una quantità

efficace del composto di Formula I.

Un altro aspetto dell'invenzione si riferisce al composto di Formula I per l'uso in un metodo di riduzione di 2-idrossiglutarato. Il metodo comprende il somministrare ad un paziente che ne ha bisogno una quantità efficace del composto di Formula I.

Un altro aspetto dell'invenzione è rivolto a composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di Formula I e un veicolo accettabile farmaceuticamente. Il veicolo accettabile farmaceuticamente può inoltre comprendere un eccipiente, diluente o tensioattivo.

La presente invenzione fornisce inoltre il composto di Formula I per uso in metodi di trattamento di malattie proliferative cellulari e cancro inclusi, senza limitazione, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumori neuroectodermici primordiali sopratentoriali, leucemia mieloide acuta (AML), cancro alla prostata, cancro alla tiroide, carcinoma del colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periferico delle cellule T, melanoma, colangiocarcinoma intraepatico (IHCC), sindrome mielodisplastica (MDS), malattia mieloproliferativa (MPD) e altri tumori solidi.

La presente invenzione fornisce anche potenti inibitori di *mt*-IDH con eccellenti proprietà di tipo farmacologico su tumori e altri disturbi proliferativi cellulari. Gli inibitori della presente invenzione possono prendere di mira IDH1 o IDH2 mutati.

La presente invenzione fornisce inoltre lo sviluppo di inibitori IDH potenti, attivi per via orale e selettivi come agenti terapeutici per varie malattie o disturbi tra cui tumori. L'invenzione fornisce anche i suddetti agenti per l'uso in un trattamento per tumori solidi ed ematologici per i quali non esistono terapie attualmente mirate disponibili per pazienti che soffrono di queste condizioni o disturbi.

Breve descrizione dei disegni dell'invenzione

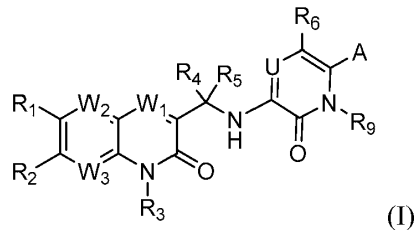
Figura 1 illustra un grafico che mostra la potenza di inibitori di IDH1 nel saggio enzimatico IDH1-R132H usando composti 1-1, 1-5, e 1-20.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Le mutazioni IDH1 o IDH2 sono un bersaglio geneticamente validato in molti tumori solidi ed ematologici, ma

attualmente non esistono terapie mirate disponibili per i pazienti che necessitano di trattamento per condizioni specifiche associate all'attività di mt-IDH. IDH non mutanti (ad es. di tipo selvatico) catalizzano la decarbossilazione ossidativa dell'isocitrato ad α -chetoglutarato riducendo in tal modo il NAD^+ (NADP^+) a NADH (NADPH) (WO 2013/102431 di Cianchetta et al.). Le mutazioni di IDH presenti in alcune cellule tumorali determinano una nuova capacità dell'enzima di catalizzare la riduzione NADPH-dipendente dell' α -chetoglutarato R(-)-2-idrossiglutarato (2HG). 2HG non è formato da IDH di tipo selvatico. La produzione di 2HG contribuisce alla formazione e alla progressione del cancro (Dang, L et al., Nature, 2009, 462: 739-44, qui incorporato per riferimento nella sua interezza). La presente invenzione fornisce inibitori di *mt*-IDH e misure profilattiche per ridurre la formazione e la progressione di 2HG nelle cellule.

In un primo aspetto dell'invenzione, sono descritti i composti di Formula I:



e loro sali, enantiomeri, idrati, solvati e tautomeri accettabili farmaceuticamente, dove A, U, W_1 , W_2 , W_3 , R_1 - R_6 , e R_9 sono come descritti sopra.

I dettagli dell'invenzione sono esposti nella seguente descrizione allegata. Sebbene metodi e materiali simili o equivalenti a quelli qui descritti possano essere usati nella pratica o nella prova della presente invenzione, vengono ora descritti metodi e materiali illustrativi. Altre caratteristiche, oggetti e vantaggi dell'invenzione risulteranno evidenti dalla descrizione e dalle rivendicazioni. Nella descrizione e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari includono anche il plurale, a meno che il contesto non indichi chiaramente il contrario. Salvo diversa definizione, tutti i termini tecnici e scientifici qui usati hanno lo stesso significato comunemente compreso da un esperto nella tecnica al quale si rivolge questa invenzione.

Definizioni

Gli articoli "un" e "uno" sono usati in questa descrizione per riferirsi a uno o più di uno (cioè, ad almeno uno)

dell'oggetto grammaticale dell'articolo. A titolo di esempio, "un elemento" significa un elemento o più di un elemento.

Il termine "e/o" è usato in questa descrizione per indicare "e" o "o" se non diversamente indicato.

Il termine "opzionalmente sostituito" è inteso nel senso che una data porzione chimica (per esempio un gruppo alchilico) può (ma non necessariamente) essere legato ad altri sostituenti (per esempio eteroatomi). Per esempio, un gruppo alchilico che è opzionalmente sostituito può essere una catena alchilica completamente satura (cioè un idrocarburo puro). Alternativamente, lo stesso gruppo alchilico opzionalmente sostituito può avere sostituenti diversi dall'idrogeno. Per esempio, esso può, in qualsiasi punto lungo la catena essere legato ad un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico o qualsiasi altro sostituito qui descritto. Quindi il termine "opzionalmente sostituito" significa che una data porzione chimica ha il potenziale di contenere altri gruppi funzionali, ma non ha necessariamente altri gruppi funzionali. Sostituenti adatti usati nella sostituzione opzionale dei gruppi descritti includono, senza limitazione, alogeno, osso-gruppo, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-C₁-C₆alchile, C₁-C₆alchile, -OC₁-C₆alchenile, -OC₁-C₆alchinile, -C₁-C₆alchenile, -C₁-C₆alchinile, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alchile, -C(O)C₁-C₆alchile, -OC(O)OC₁-C₆alchile, NH₂, NH(C₁-C₆alchile), N(C₁-C₆alchil)₂, -NHC(O)C₁-C₆alchile, -C(O)NHC₁-C₆alchile, -S(O)₂-C₁-C₆alchile, -S(O)NHC₁-C₆alchile, e S(O)N(C₁-C₆alchile)₂.

Salvo diversa specificazione, il termine "arile" si riferisce a gruppi idrocarburici ciclici aromatici che hanno da 1 a 2 anelli aromatici, compresi gruppi monociclici o biciclici come fenile, bifenile o naftile. Dove contengono due anelli aromatici (biciclici, ecc.), gli anelli aromatici del gruppo arilico possono essere uniti in un singolo punto (ad esempio, bifenile), o condensati (ad esempio, naftile). Il gruppo arilico può essere opzionalmente sostituito da uno o più sostituenti, ad esempio da 1 a 5 sostituenti, in qualsiasi punto di attacco. Sostituenti illustrativi includono, ma non sono limitati a -H, -alogeno, -O-C₁-C₆alchile, C₁-C₆alchile, -OC₁-C₆alchenile, -OC₁-C₆alchinile, -C₁-C₆alchenile, -C₁-C₆alchinile, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alchile, -C(O)C₁-C₆alchile, -OC(O)OC₁-C₆alchile, NH₂, NH(C₁-C₆alchile), N(C₁-C₆alchil)₂, -S(O)₂-C₁-C₆alchile, -S(O)NHC₁-C₆alchile, e S(O)N(C₁-C₆alchile)₂. I sostituenti possono essere opzionalmente sostituiti di per sé. Inoltre quando contengono due anelli condensati, i gruppi arilici qui definiti possono avere un anello insaturo o parzialmente saturo

condensato con un anello completamente saturo. Sistemi ad anello illustrativi di questi gruppi arilici comprendono indanile, indenile, tetraidronaftalenile e tetraidrobenzoannulenile.

Salvo diversa definizione specifica, "eteroarile" indica un radicale aromatico monociclico monovalente da 5 a 10 atomi d'anello o un radicale aromatico policiclico, contenente uno o più eteroatomi d'anello scelti tra N, O o S, gli atomi d'anello rimanenti essendo C. Eteroarile come qui definito significa anche un gruppo eteroaromatico biciclico in cui l'eteroatomo è scelto tra N, O o S. Il radicale aromatico è opzionalmente sostituito indipendentemente con uno o più sostituenti qui descritti. Esempi includono, ma non sono limitati a, furanile, tienile, pirrolile, piridile, pirazolile, pirimidinile, imidazolile, pirazinile, indolile, tiofen-2-ile, chinolile, benzopirane, tiazolile, e loro derivati. Inoltre quando contengono due anelli condensati i gruppi arilici qui definiti possono avere un anello insaturo o parzialmente saturo condensato con un anello completamente insaturo. Sistemi di anelli illustrativi di questi gruppi eteroarilici includono indolinile, indolinonile, diidrobenzotiofenile, diidrobenzofurano, cromanile, tiocromanile, tetraidrochinolinile, diidrobenzotiazina, e diidrobenzossanile.

Alogeno o "alogeno" si riferisce a fluoro, cloro, bromo e iodio.

Alchile si riferisce a un idrocarburo saturo a catena lineare o ramificata contenente 1-12 atomi di carbonio. Esempi di un gruppo C₁-C₆ alchilico includono, ma non sono limitati a, metile, etile, propile, butile, pentile, esile, isopropile, isobutile, sec-butile, terz-butile, isopentile, neopentile, e isoesile.

"Alcossile" si riferisce a un idrocarburo saturo a catena lineare o ramificata contenente 1-12 atomi di carbonio contenente un "O" terminale nella catena. Esempi di gruppi alcossilici includono senza limitazione, gruppi di metossile, etossile, propossile, butossile, t-butossile, o pentossile.

"Alchenile" si riferisce a un idrocarburo insaturo a catena lineare o ramificata contenente 2-12 atomi di carbonio. Il gruppo "alchenilico" contiene almeno un doppio legame nella catena. Esempi di gruppi alchenilici includono etenile, propenile, n-butenile, iso-butenile, pentenile, o esenile.

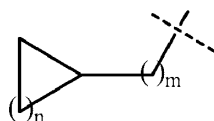
"Alchinile" si riferisce a un idrocarburo insaturo a catena lineare o ramificata contenente 2-12 atomi di carbonio. Il gruppo "alchinilico" contiene almeno un triplo legame nella catena. Esempi di gruppi alchenilici includono

etinile, propargile, n-butinile, iso-butinile, pentinile, o esinile.

"Cicloalchile" significa anelli di carbonio saturi monociclici contenenti 3-18 atomi di carbonio. Esempi di gruppi cicloalchilici includono, senza limitazione, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptanile, cicloottanile, norboranile, norborenile, biciclo[2.2.2]ottanile, o biciclo[2.2.2]ottenile.

"Cicloalchilalchile" significa anelli di carbonio saturi monociclici contenenti 3-18 atomi di carbonio inoltre sostituiti con gruppi C₁-C₆ alchilici. In generale gruppi cicloalchilalchilici qui descritti mostrano la seguente

Formula



dove m è un numero intero da 1 a 6 e n è un numero intero da 1 a 16.

Anelli monociclici di "eterociclile" o "eterocicloalchile" contenenti carbonio e eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, o solfo e in cui non vi sono elettroni π delocalizzati (aromaticità) condivisi tra il carbonio o eteroatomi dell'anello; anelli eterociclici includono, ma non sono limitati a, ossetanile, azetidile, tetraidrofurane, pirrolidinile, ossazolinile, ossazolidinile, tiazolinile, tiazolidinile, piranile, tiopiranile, tetraidropiranile, diossalinile, piperidinile, morfolinile, tiomorfolinile, tiomorfolinile S-ossido, tiomorfolinile S-diossido, piperazinile, azepinile, ossepibile, diazepinile, tropanile, e omotropinile. Secondo la presente invenzione, eterociclile da 3 a 8 termini si riferisce a strutture di anelli non aromatici saturi o parzialmente saturi contenenti tra 3 e 8 atomi in cui vi è almeno un eteroatomo scelto dal gruppo N, O, o S.

Il termine "solvato" si riferisce a un complesso di stechiometria variabile formato da un soluto e solvente. Tali solventi per lo scopo dell'invenzione non possono interferire con l'attività biologica del soluto. Esempi di solventi adatti includono, ma non sono limitati a, acqua, MeOH, EtOH e AcOH. Solvati in cui l'acqua è la molecola del solvente sono generalmente indicati come idrati. Idrati comprendono composizioni contenenti quantità stechiometriche di acqua, nonché composizioni contenenti quantità variabili di acqua.

Il termine "isomero" si riferisce a composti che hanno la stessa composizione e peso molecolare ma differiscono nelle proprietà fisiche e/o chimiche. La differenza strutturale può essere nella costituzione (isomeri geometrici) o

nella capacità di ruotare il piano della luce polarizzata (stereoisomeri). Per quanto riguarda gli stereoisomeri, i composti di Formula (I) possono avere uno o più atomi di carbonio asimmetrici e possono presentarsi come racemi, miscele racemiche e come singoli enantiomeri o diastereomeri.

La descrizione comprende anche composizioni farmaceutiche comprendenti una quantità efficace di un composto descritto e un veicolo accettabile farmaceuticamente. "Sali accettabili farmaceuticamente" rappresentativi includono, ad esempio, sali idrosolubili e insolubili in acqua, come sali di acetato, amsonato (4,4-diamminostilbene-2,2-disolfonato), benzensolfonato, benzonato, bicarbonato, bisolfato, bitartrato, borato, bromuro, butirrato, calcio, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutammato, glicolilarsanilato, esafluorofosfato, esilresorcinato, idrabamina, bromidrato, cloridrato, idrossinaftoato, ioduro, isotionato, lattato, lattobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsolfato, mucato, napsilato, nitrato, sale di ammonio di N-metilglucamina, 3-idrossi-2-naftoato, oleato, ossalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-idrossi-3-naftoato, embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalatturonato, propionato, p-toluensolfonato, salicilato, stearato, subacetato, succinato, solfato, solfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodide e valerato.

Un "paziente" o "soggetto" è un mammifero, ad esempio un essere umano, topo, ratto, cavia, cane, gatto, cavallo, mucca, maiale o primate non umano, come una scimmia, uno scimpanzé, un babbuino o un macaco.

Una "quantità efficace" quando usata in relazione a un composto è una quantità efficace per trattare o prevenire una malattia in un soggetto come descritto nella presente.

Il termine "veicolo", usato nella presente descrizione, comprende veicoli, eccipienti e diluenti e indica un materiale, una composizione o un veicolo, come un materiale liquido o solido, diluente, eccipiente, solvente o materiale incapsulante, coinvolto nella veicolazione o trasporto di un agente farmaceutico da un organo, o porzione del corpo, ad un altro organo, o porzione del corpo di un soggetto.

Il termine "trattare" rispetto a un soggetto, si riferisce al miglioramento di almeno un sintomo del disturbo del soggetto. Il trattamento comprende la cura, il miglioramento o miglioramento almeno in parte del disturbo.

Il termine "disturbo" è usato in questa descrizione per indicare, ed è usato in modo equivalente a, i termini malattia, condizione o patologia, se non diversamente indicato.

Il termine "somministrare", "somministrando" o "somministrazione" come usato in questa descrizione si riferisce alla somministrazione diretta di un composto descritto o sale accettabile farmaceuticamente del composto descritto o di una composizione ad un soggetto, o somministrazione di un derivato profarmaco o analogo del composto o sale accettabile farmaceuticamente del composto o della composizione al soggetto, che può formare una quantità equivalente di composto attivo all'interno del corpo del soggetto.

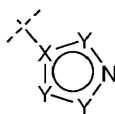
Il termine "profarmaco", come usato in questa descrizione, significa un composto che è convertibile in vivo mediante mezzi metabolici (ad esempio mediante idrolisi) a un composto descritto.

In una realizzazione dell'invenzione, A è CN. In questa realizzazione, R₉ può essere inoltre H, C₁-C₆ alchile o C₃-C₆cicloalchile. In un'altra realizzazione, R₉ può anche essere metile o etile.

In un'altra realizzazione dei composti di Formula I, U è N. In questa realizzazione, A può inoltre essere CN.

In altre realizzazioni dell'invenzione, sono descritti composti di Formula I in cui A è H o F.

In altre realizzazioni dell'invenzione, sono descritti composti di Formula I in cui A è



Un'altra realizzazione dell'invenzione si riferisce a composti di Formula I dove R₄ e R₅ sono H.

In un'altra realizzazione dell'invenzione, R₃ è H, metile o etile.

In un'altra realizzazione dei composti di Formula I, R₄ è H e R₅ è metile.

In ancora un'altra realizzazione dell'invenzione, R₄ è H e R₅ è (*S*)-metile.

In un'altra realizzazione, R₄ e R₅ sono alogeno.

In un'altra realizzazione dei composti di Formula I, R₄ è F e R₅ è metile.

In un'altra realizzazione, R₄ e R₅ possono combinarsi a formare un C₃-C₆cicloalchile.

In una realizzazione dei composti di Formula I, W₁, W₂, e W₃ sono tutti CH.

In una realizzazione dei composti di Formula I, W₁, W₂, o W₃ sono CF.

In una realizzazione, W_1 o W_3 è CH o N.

In una realizzazione, W_3 è CR_2 .

In un'altra realizzazione dell'invenzione, R_1 può essere alogeno. In un'altra realizzazione, R_1 è cloro.

In una realizzazione dell'invenzione R_2 può essere H, alogeno, o C_1 - C_6 alcossile. In un'altra realizzazione, R_2 può anche essere C_1 - C_6 alcossile sostituito con eteroarile o eterociclile da 3 a 8 termini.

In un'altra realizzazione, composti illustrativi di Formula I sono:

5-{{(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 6-cloro-3-{{(1-etil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;
 6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;
 5-{{(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 6-cloro-3-{{(1-ciclopropil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;
 6-cloro-3-{{(1,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;
 3-{{(6-bromo-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-6-cloro-1,2-diidrochinolin-2-one;
 6-cloro-3-{{(2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil)-1,2-diidrochinolin-2-one;
 6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil)-1,2-diidrochinolin-2-one;
 metil 5-{{(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossilato;
 6-cloro-7-metossi-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;
 6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-2-one;
 5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 5-{{(1R)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 5-{{(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;
 5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropirazin-2-carbonitrile;

5-{{[(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1R)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1R)-1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-({1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil}ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-{6-cloro-2-osso-7-[(1R)-1-(piridin-2-il)etossi]-1,2-diidrochinolin-3-il}etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-[(1-{6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metossi]-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il}etil)ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[6-cloro-2-osso-7-(propan-2-ilossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-

carbonitrile;

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1R)-1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile]; e

5-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile].

In un'altra realizzazione, composti illustrativi di Formula I includono:

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-6-osso-1-(trifluorometil)-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-[6-cloro-7-(2-idrossipropan-2-il)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-ciclopropil-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metil-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-{6-cloro-7-[(2-idrossi-2-metilpropil)ammino]-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il}etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-[7-(azetidina-1-il)-6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il]etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

5-[[[(1S)-1-[7-(azetidina-1-il)-6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

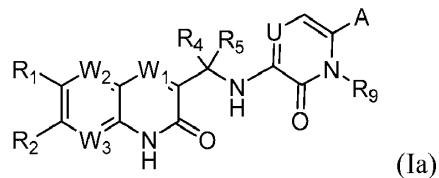
5-[[[(1S)-1-[6-cloro-7-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile];

6-cloro-3-[[[(1S)-1-{1-metil-2-osso-6-(1H-1,2,3,4-tetrazolo-1-il)-1,2-diidropiridin-3-il]ammino}etil]-1,2-

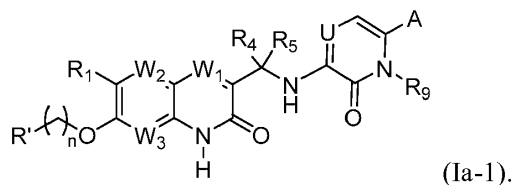
diidrochinolin-2-one; e

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbossamide.

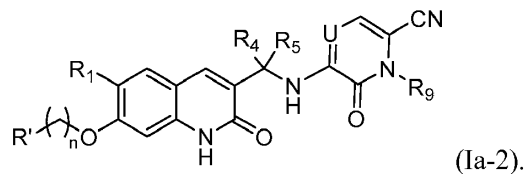
In una realizzazione, i composti dell'invenzione hanno la formula Ia:



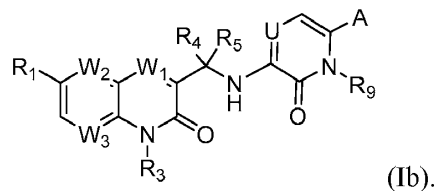
In un'altra realizzazione, i composti dell'invenzione hanno la Formula Ia-1:



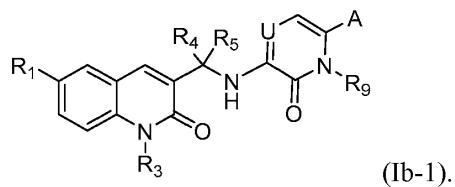
In un'altra realizzazione, i composti dell'invenzione hanno la formula Ia-2:



In un'altra realizzazione, i composti dell'invenzione hanno la formula Ib:



In un'altra realizzazione, i composti dell'invenzione hanno la formula Ib-1:



In un'altra realizzazione dell'invenzione, i composti di Formula I sono enantiomeri. In alcune realizzazioni i composti sono (S)-enantiomero. In altre realizzazioni i composti possono anche essere (R)-enantiomero. In ancora altre realizzazioni, i composti di Formula I possono essere (+) o (-) enantiomeri.

In un'altra realizzazione dell'invenzione, i composti di Formula I contengono isotopi di atomi che formano la struttura di Formula I. Isotopi nella presente significano, ciascuna di due o più forme dello stesso elemento (ad esempio, H e D; ^{12}C e ^{13}C) che contengono numeri uguali di protoni ma numeri diversi di neutroni nei loro nuclei, e quindi differiscono nella massa atomica relativa.

Se il composto contiene un doppio legame, il sostituente può essere nella configurazione E o Z. Se il composto contiene un cicloalchile disostituito, il sostituente cicloalchilico può avere una configurazione *cis* o *trans*. Anche tutte le forme tautomeriche si intendono incluse.

Metodi di uso dei composti descritti

È descritto un metodo per trattare una malattia o un disturbo associato all'isocitrato deidrogenasi mutante. Il metodo prevede la somministrazione a un paziente che necessita di un trattamento per malattie o disturbi associati all'isocitrato deidrogenasi mutante di una quantità efficace delle composizioni e dei composti di Formula I.

Un altro aspetto dell'invenzione è rivolto al composto di Formula I per uso in un metodo che inibisce la isocitrato deidrogenasi mutante. Il metodo comporta la somministrazione a un paziente che ne ha bisogno di una quantità efficace delle composizioni o dei composti di Formula I.

Esempi di una proteina IDH mutante ad attività neomorfica sono il mutante IDH1 e il mutante IDH2. Un'attività neomorfica associata al mutante IDH1 e al mutante IDH2 è la capacità di produrre 2-idrossiglutarato (attività neomorfica 2-HG), in particolare R-2-HG (attività neomorfica R-2-HG). Le mutazioni in IDH 1 associate all'attività neomorfica 2-HG, in particolare l'attività neomorfica R-2-HG, includono mutazioni ai residui 97, 100 e 132, ad es. G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L e R132V. Mutazioni in IDH2 associate a neoattività 2-HG, in particolare attività neomorfica R-2-HG, includono mutazioni ai residui 140 e 172, ad es. R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G e R172W.

Un altro aspetto dell'invenzione si riferisce al composto di Formula I per uso in un metodo di riduzione di 2-idrossiglutarato. Il metodo comprende la somministrazione a un paziente che ne ha bisogno di una quantità efficace delle composizioni o composti di Formula I.

Un uso terapeutico dei composti o delle composizioni della presente invenzione che inibiscono mt-IDH è di fornire trattamento a pazienti o soggetti affetti da malattie proliferative cellulari e tumori inclusi, senza limitazione, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumori primordiali neuroectodermici sopratentoriali, acuti leucemia mieloide (AML), cancro alla prostata, cancro alla tiroide, tumore del colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periferico a cellule T, melanoma, colangiocarcinoma intraepatico (IHCC), sindrome mielodisplastica (MDS), malattia mieloproliferativa (MPD) e altri tumori solidi. Trattamenti mirati per questi tumori e malattie proliferative cellulari non sono attualmente disponibili per pazienti che soffrono di queste condizioni. Pertanto, vi è la necessità di nuovi agenti terapeutici selettivi per queste condizioni.

I composti descritti dell'invenzione possono essere somministrati in quantità efficaci per trattare o prevenire un disturbo e/o prevenirne lo sviluppo in soggetti.

La somministrazione dei composti descritti può essere ottenuta mediante qualsiasi modalità di somministrazione per agenti terapeutici. Queste modalità comprendono la somministrazione sistemica o locale come modalità orale, nasale, parenterale, transdermica, sottocutanea, vaginale, buccale, rettale o topica.

A seconda della modalità di somministrazione prevista, le composizioni descritte possono essere in forma solida, semisolida o liquida, come, ad esempio, preparati iniettabili, compresse, supposte, pillole, capsule a rilascio temporizzato, elisir, tinture, emulsioni, sciroppi, polveri, liquidi, sospensioni o simili, a volte in dosaggi unitari e coerentemente con le pratiche farmaceutiche convenzionali. Allo stesso modo, possono anche essere somministrati in forma endovenosa (sia in bolo che in infusione), intraperitoneale, sottocutanea o intramuscolare, e tutte usano forme ben note a coloro che sono esperti nelle tecniche farmaceutiche.

Composizioni illustrative farmaceutiche sono compresse e capsule di gelatina comprendenti un Composto dell'Invenzione e un veicolo accettabile farmaceuticamente, come a) un diluente, ad esempio acqua purificata, oli

trigliceridi, come olio vegetale idrogenato o parzialmente idrogenato, o loro miscele, olio di mais, olio di oliva, olio di semi di girasole, olio di cartamo, oli di pesce, come EPA o DHA, o loro esteri o trigliceridi o loro miscele, acidi grassi omega-3 o loro derivati, lattosio, destrosio, saccarosio, mannitolo, sorbitolo, cellulosa, sodio saccarina, glucosio e/o glicina; b) un lubrificante, ad esempio silice, talco, acido stearico, il suo sale di magnesio o calcio, oleato di sodio, sodio stearato, magnesio stearato, sodio benzoato, sodio acetato, cloruro di sodio e/o polietilenglicole; per le compresse anche; c) un legante, ad esempio silicato di magnesio e alluminio, pasta di amido, gelatina, gomma adragante, metilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa, carbonato di magnesio, zuccheri naturali come glucosio o beta-lattosio, dolcificanti di mais, gomme naturali e sintetiche come gomma arabica, gomma adragante o sodio alginato, cere e/o polivinilpirrolidone, se desiderato; d) un disintegrante, ad esempio amidi, agar, metilcellulosa, bentonite, gomma xantorea, acido alginico o suo sale sodico, o miscela effervescenti; e) assorbente, colorante, aromatizzante e dolcificante; f) un emulsionante o un agente disperdente, come Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutolo, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS o altro emulsionante accettabile; e/o g) un agente che migliora l'assorbimento del composto come ciclodestrina, idrossipropil-ciclodestrina, PEG400, PEG200.

Per esempio, composizioni liquide, particolarmente quelle iniettabili, possono essere preparate per dissoluzione, dispersione, ecc. Ad esempio, il composto descritto viene disciolto in o miscelato con un solvente accettabile farmaceuticamente come, per esempio, acqua, soluzione salina, destrosio acquoso, glicerolo, etanolo e simili, per formare così una soluzione o sospensione isotonica iniettabile. Proteine come albumina, particelle di chilomicroni, o proteine del siero possono essere usate per solubilizzare i composti descritti.

I composti descritti possono anche essere formulati come una supposta che può essere preparata da emulsioni o sospensioni grasse; usando come veicoli i polialchilenglicoli come glicole propilenico.

I composti descritti possono anche essere somministrati sotto forma di sistemi di rilascio liposomiali, come piccole vescicole unilamellari, grandi vescicole unilamellari e vescicole multilamellari. I liposomi possono essere formati da una varietà di fosfolipidi, contenenti colesterolo, stearilamina o fosfatidilcolina. In alcune realizzazioni, un film di componenti lipidici viene idratato con una soluzione acquosa di farmaco per formare

uno strato lipidico che incapsula il farmaco, come descritto in brevetto U.S.A. N. 5.262.564.

I composti descritti possono anche essere rilasciati mediante l'uso di anticorpi monoclonali come veicoli individuali ai quali sono accoppiati i composti descritti. I composti descritti possono anche essere accoppiati con polimeri solubili come veicoli farmacologici indirizzabili. Tali polimeri possono includere polivinilpirrolidone, copolimero piranico, poliidrossipropilmetacrilammide-fenolo, poliidrossietilaspirtammide-fenolo o polietilenossido-polilisina sostituito con residui di palmitoile. Inoltre, i composti descritti possono essere accoppiati a una classe di polimeri biodegradabili utili per ottenere il rilascio regolato di un farmaco, ad esempio acido polilattico, poliepsilon caprolattone, acido poliidrossi-butirrico, poli-ortoesteri, poliacetali, poliidropirani, policianoacrilati e copolimeri a blocchi reticolati o anfipatici di idrogel. In una realizzazione, i composti descritti non sono legati covalentemente ad un polimero, ad esempio un polimero di acido policarbossilico o un poliacrilato.

La somministrazione parenterale iniettabile viene generalmente usata per iniezioni e infusioni sottocutanee, intramuscolari o endovenose. Gli iniettabili possono essere preparati in forme convenzionali, come soluzioni liquide o sospensioni o forme solide che si possono sciogliere in liquido prima dell'iniezione.

Un altro aspetto dell'invenzione è rivolto a composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di Formula I e un veicolo accettabile farmaceuticamente. Il veicolo accettabile farmaceuticamente può inoltre includere un eccipiente, diluente o tensioattivo.

Le composizioni possono essere preparate secondo metodi convenzionali di miscelazione, granulazione o rivestimento, rispettivamente, e le presenti composizioni farmaceutiche possono contenere da circa 0,1% a circa 99%, da circa 5% a circa 90%, o da circa 1% a circa 20% del composto descritto in peso o volume.

Il regime di dosaggio che utilizza il composto descritto è scelto in base a una varietà di fattori, inclusi il tipo, la specie, l'età, il peso, il sesso e le condizioni mediche del paziente; la gravità della condizione da trattare; la via di somministrazione; la funzione renale o epatica del paziente; e il particolare composto descritto impiegato. Un medico o veterinario di ordinaria esperienza nella tecnica può facilmente determinare e prescrivere l'effettiva quantità di farmaco richiesta per prevenire, contrastare o arrestare il progresso della condizione.

Quantità efficaci di dosaggio dei composti descritti, quando usate per gli effetti indicati, variano da circa 0,5 mg a circa 5000 mg del composto descritto come necessario per trattare la condizione. Le composizioni per uso in vivo o in vitro possono contenere circa 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del composto descritto o, in un intervallo da una quantità ad un'altra quantità nell'elenco delle dosi. In una realizzazione, le composizioni sono sotto forma di una compressa che può essere intagliata.

Metodo per sintetizzare i composti

I composti della presente invenzione possono essere realizzati con una varietà di metodi, inclusa chimica standard. Percorsi sintetici adatti sono illustrati negli schemi riportati di seguito.

I composti di Formula (I) possono essere preparati mediante metodi noti nella tecnica della sintesi organica come illustrato in parte dai seguenti schemi sintetici. Negli schemi descritti di seguito, è ben compreso che gruppi di protezione per gruppi sensibili o reattivi sono impiegati, ove necessario, in conformità con principi generali della chimica. I gruppi di protezione vengono manipolati secondo i metodi standard di sintesi organica (T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terza edizione, Wiley, New York 1999). Questi gruppi vengono rimossi in uno stadio conveniente della sintesi del composto usando metodi che sono facilmente evidenti agli esperti nella tecnica. I procedimenti di selezione, nonché le condizioni di reazione e l'ordine della loro esecuzione, devono essere coerenti con la preparazione dei composti di Formula (I).

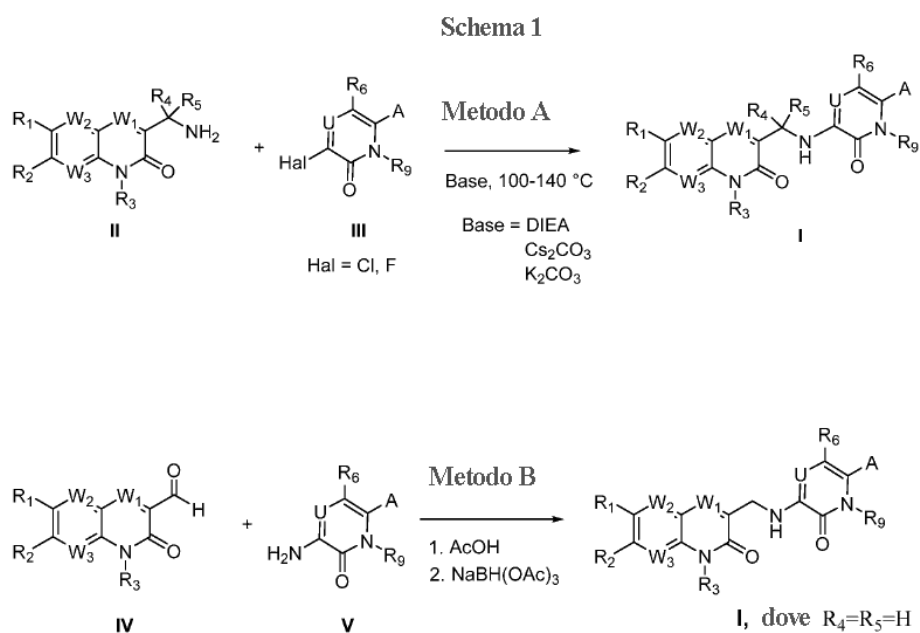
Gli esperti nella tecnica riconosceranno se esiste uno stereocentro nei composti di Formula (I). Di conseguenza, la presente invenzione include entrambi i possibili stereoisomeri (se non specificato nella sintesi) e include non solo composti racemici ma anche i singoli enantiomeri e/o diastereomeri. Quando un composto è desiderato come singolo enantiomero o diastereomero, esso può essere ottenuto mediante sintesi stereospecifica o mediante risoluzione del prodotto finale o di qualsiasi intermedio conveniente. La risoluzione del prodotto finale, un intermedio o un materiale di partenza può essere eseguita tramite qualsiasi metodo adatto noto nella tecnica. Vedi, ad esempio, "Stereochemistry of Organic Compounds" di E. L. Eliel, S. H. Wilen e L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

I composti qui descritti possono essere preparati da materiali di partenza disponibili in commercio o sintetizzati

usando noti procedimenti organici, inorganici e/o enzimatici.

Preparazione di composti

I composti della presente invenzione possono essere preparati in un certo numero di modi ben noti agli esperti nella tecnica della sintesi organica. A titolo di esempio, i composti della presente invenzione possono essere sintetizzati usando i metodi descritti di seguito, insieme con metodi sintetici noti nella tecnica della chimica organica sintetica, o variazioni su di essi come compreso dagli esperti nella tecnica. I metodi preferiti includono ma non sono limitati ai metodi descritti di seguito. Composti della presente invenzione Formula (I) possono essere sintetizzati seguendo i passaggi descritti negli Schemi 1-2, che comprendono diverse sequenze di intermedi di assemblaggio II, III, IV e V. I materiali di partenza sono disponibili in commercio o realizzati mediante procedure note nella letteratura riportata o come illustrato.



in cui A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₉ sono definiti in Formula (I).

I metodi generali di preparazione delle molecole bersaglio di Formula I usando gli intermedi II, III, IV e V sono delineati nello schema 1 e 2. Sostituzione degli alogenuri arilici (III) con intermedi amminici (II) in condizioni di sostituzione nucleofila standard usando basi come N,N-diisopropilettilammina e/o carbonato di potassio,

carbonato di cesio in solvente DMSO o DMF fornisce i composti di Formula I. L'amminazione riduttiva di aldeide (IV) con ammina (V) viene eseguita secondo la procedura standard (AcOH e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) per preparare il composto di Formula I (dove $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$). Una miscela di enantiomeri, diastereomeri, isomeri cis/trans è risultata dal procedimento che possono essere separati nei loro singoli componenti mediante tecnica a sale chirale, cromatografia usando fase normale, fase inversa o colonna chirale, a seconda della natura della separazione.

Resta inteso che nella descrizione e nelle formule mostrate sopra, i vari gruppi A, U, W_1 , W_2 , W_3 , R_1 - R_6 e R_9 e altre variabili sono come definiti sopra, tranne dove indicato diversamente. Inoltre, per scopi sintetici, i composti degli schemi 1 e 2 sono solo rappresentativi con radicali scelti per illustrare la metodologia sintetica generale del composto di Formula I come qui definito.

Esempi

La descrizione è inoltre illustrata dai seguenti esempi e schemi di sintesi, che non devono essere interpretati come limitanti questa descrizione nel campo e nello spirito alle procedure specifiche qui descritte. Si deve comprendere che gli esempi sono forniti per illustrare certe realizzazioni e che nessuna limitazione al campo della descrizione è intesa di conseguenza.

Tabella 6 fornisce l'attività di composti illustrativi di Formula I in saggi IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H e IDH1-MS-HTC116-R132C.

Metodi analitici, materiali e strumentazione

Salvo diversa indicazione, i reagenti e i solventi sono stati usati come ricevuti da fornitori commerciali. Spettri di risonanza magnetica nucleare (NMR) al protone sono stati ottenuti su spettrometri Bruker o Varian a 300 MHz. Gli spettri sono espressi in ppm (δ) e le costanti di accoppiamento, J, sono riportate in Hertz. Il tetrametilsilano (TMS) è stato usato come standard interno. Gli spettri di massa sono stati raccolti usando uno spettrometro di massa Waters ZQ Single Quad (ionizzazione elettrospray a trappola ionica (ESI)). Le analisi del cromatografo liquido ad alte prestazioni (HPLC) sono state ottenute usando una colonna XBridge Phenyl o C18 (5 μm , 50x4,6 mm, 150x4,6 mm o 250 \times 4,6 mm) con rilevamento UV (Waters 996 PDA) a 254 nm o 223 nm usando un

programma con gradiente di solvente standard (Metodo 1-4).

Metodo LCMS 1 (metodo ESI, 4 min):

Strumenti:

HPLC: Waters HT2790 Alliance

MS: Waters ZQ Single Quad Spettrometro di massa

UV: Waters 996 PDA

95% acqua/5% metanolo con 0,1% Acido formico

Condizioni:

Fase mobile A

Fase mobile B (B)

95% metanolo/5% acqua con 0,1% Acido formico

Colonna

XBridge Fenile o C18, 5 µm 4,6 x 50 mm

Temperatura colonna

Ambiente

Gradiente LC

Lineare 5-95% B in 2,5 min, mantenere 95% B a 3,5 min

Portata LC

3 mL/min

Lunghezza d'onda UV

220 nm e 254 nm

Modalità di ionizzazione

Ionizzazione per elettrospray; positiva/negativa

LCMS metodo 2 (metodo ESI, 10 min):

Strumenti:

HPLC: Waters HT2790 Alliance

MS: Waters ZQ Single Quad Spettrometro di massa

UV: Waters 996 PDA

Condizioni:

Fase mobile A (A)

95% acqua/5% metanolo con 0,1% Acido formico

Fase mobile B (B)

95% metanolo/5% acqua con 0,1% Acido formico

Colonna

XBridge C18, 5 µm 4,6 x150 mm

Temperatura colonna

Ambiente

Gradiente LC	Lineare 5-95% B in 5,5 min, mantenere 95% B a 7,5 min
Portata LC	1,2 mL/min
Lunghezza d'onda UV	220 nm e 254 nm
Modalità di ionizzazione	Ionizzazione per elettrospray; positiva/negativa

LCMS metodo 3: (APCI, 20 min)

Strumenti e condizioni:

HPLC-Agilent serie 1100,

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

Fase mobile A: ACN + 0,1 % TFA,

Fase mobile B: Acqua + 0,1 % TFA,

Gradiente:

Tempo (min)	%B
00	95
15	05
18	05
20	95

Portata: 1 mL/min,

temperatura colonna: Ambiente.

Rivelatore: 254 nm.

LCMS Metodo 4 (metodo ESI, 2,5 min):

Strumenti e condizioni:

HPLC: Waters Acquity solvente binario

Manager

MS: Waters ZQ Mass Detector

UV: Waters Acquity PDA

Fase mobile A (A)	95% acqua/5% acetonitrile con 0,1% acido formico in 10 mM formiato d'ammonio
Fase mobile B (B)	95% acetonitrile/5% acqua con 0,09% acido formico
Colonna	Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50mm
Temperatura colonna	35°C
Gradiente LC	5-100% B in 2,0 min, mantenere 100% B a 2,2 min
Portata LC	0,6 mL/min
Lunghezza d'onda UV	220 nm e 254 nm
Modalità di ionizzazione	Ionizzazione per elettrospray; positiva/negativa

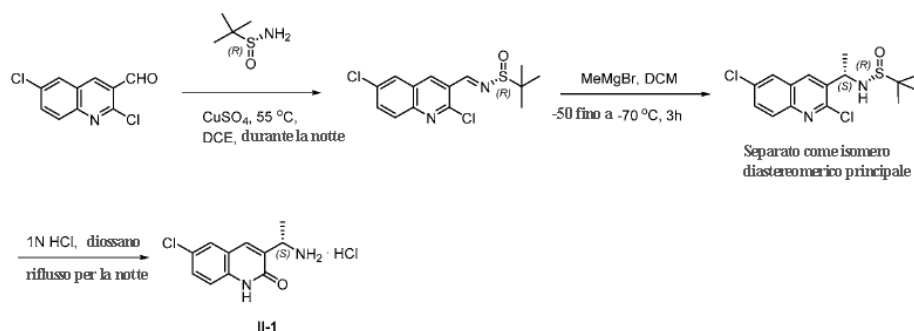
Abbreviazioni usate nei seguenti esempi e altrove nella presente sono:

Ac ₂ O	Anidride acetica
ACN	Acetonitrile
BOP	Ammonio 4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)benzenesolfinato
CDCl ₃	Cloroformio deuterato
Cs ₂ CO ₃	Carbonato di cesio
CuSO ₄	Solfato di rame
δ	Spostamento chimico
DCM	diclorometano o cloruro di metilene
DCE	1,2-dicloroetano
DEAD	dietil azodicarbossilato
DIAD	diisopropil azodicarbossilato
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilammina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetammide
DME	dimetossietano

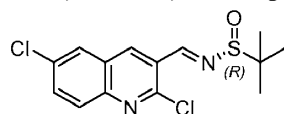
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformammide
DMP	Periodinano di Dess-Martin
DMSO	Dimetilsolfossido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsolfossido deuterato
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilamminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimmide cloridrato
EDTA	Acido etilenediamminotetraacetico
ee	Eccesso enantiomerico
EtOAc	Etilacetato
EtOH	Etanolo
¹ H NMR	Risonanza magnetica nucleare al protone
HOAc	Acido acetico
HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio esafluorofosfato
HCl	Acido cloridrico
HOBT	1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-1-olo idrato
HPLC	Cromatografia liquida ad alta pressione
Hz	Hertz
IPA	isopropil alcol
KOAc	Potassio acetato
K ₂ CO ₃	potassio carbonato
LAH	litio alluminio idruro
LCMS	Cromatografia liquida/spettrometria di massa
(M+1)	Massa + 1
m-CPBA	Acido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanolo

MeMgBr	metil magnesio bromuro
MS	spettrometria di massa
NaBH ₄	sodio boroidruro
Na ₂ SO ₄	solfo di sodio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene]-dicloropalladio(II)
Palladio tetrakis	Tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)
Rt	Tempo di ritenzione
TBDMS-Cl	Terz-butil dimetilsilil cloruro
TEA	Trietilammina
THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia su strato sottile
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene

Esempio 1 - Intermedio II-1: (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato



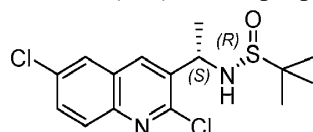
Passaggio 1: (R,E)-N-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinaamide.



Ad una miscela di 2,6-diclorochinolin-3-carbaldeide (15,0 g, 66,37 mmoli) e (R)-2-metilpropan-2-solfinaamide (8,85 g, 73,14 mmoli) in 1,2-dicloroetano (150 mL) è stato aggiunto CuSO₄ (16,0 g, 100,25 mmoli). La risultante miscela è stata riscaldata a 55°C e agitata a 55°C durante la notte. Dopo che TLC e MS mostravano scomparsa

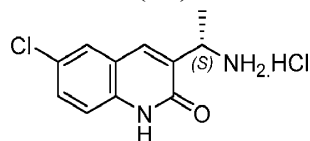
completa di materiali di partenza, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata attraverso un pannello di Celite®. Il pannello di celite è stato poi risciacquato con CH₂Cl₂. Il filtrato è stato evaporato ad essiccazione sotto vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna di SiO₂ (0 fino a 25% esani/EtOAc) per dare il composto del titolo, (*R,E*)-*N*-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide, come un solido giallo (17,7 g, 81% di resa).

Passaggio 2: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide.



Ad una soluzione di (*R,E*)-*N*-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide (8,85 g, 26,88 mmoli) in CH₂Cl₂ anidro (200 mL) a -60°C è stato aggiunto a gocce MeMgBr (soluzione 3M in etere dietilico, 13,5 mL, 40,54 mmoli). La risultante miscela di reazione è stata agitata a circa -60 fino a -50°C per 3 ore e poi agitata a -20°C durante la notte sotto un'atmosfera di N₂. Dopo che TLC e MS mostravano scomparsa completa di materiali di partenza, NH₄Cl saturo (163 mL) è stato aggiunto a -20°C e la risultante miscela è stata agitata per 10 minuti. La fase acquosa è stata estratta con CH₂Cl₂ (100 mL x 3), seccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata, e evaporata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (SiO₂: colonna Gold; gradiente; esani fino a 100% EtOAc) per fornire il composto del titolo, (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide, come un solido giallo (5,8 g, 63% di resa).

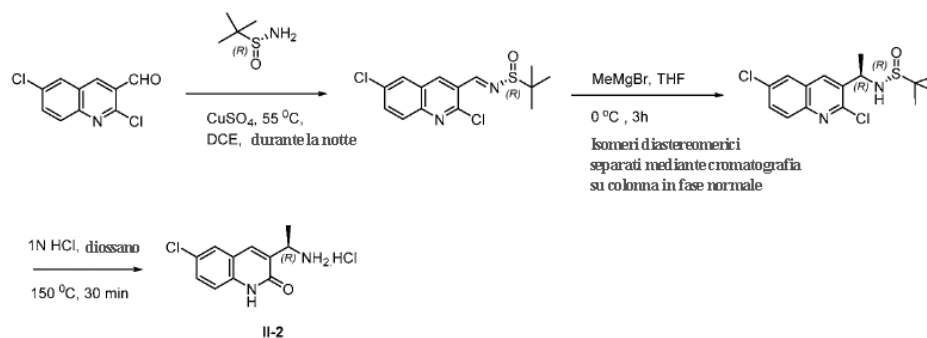
Passaggio 3: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-1).



Una miscela di (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide (6,6 g, 19,13 mmoli) in 1,4-diossano (41 mL) e 1N HCl (41 mL) è stata riscaldata a riflusso durante la notte. I solventi sono stati evaporati sotto vuoto e il risultante residuo è stato sciolto in acqua calda e liofilizzato. Il prodotto grezzo è stato triturato con etere dietilico per dare il composto del titolo **II-1** come un solido giallo (9,0 g, ee: 98,4%), ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,4 (*s largo*, 1 H), 8,32 (*s largo*, 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 (Metodo 3): Rt 3,42 min, m/z 223,1 [M+H]⁺.

Esempio 2-- Intermedio II-2: (R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato.



Passaggio 1: (R)-N-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide.

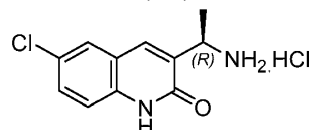
Ad una miscela di 2,6-diclorochinolin-3-carbaldeide (500 mg, 2,21 mmoli) e (R)-2-metilpropan-2-solfinammide (295 g, 2,43 mmoli) in 1,2-dicloroetano (15 mL) è stato aggiunto CuSO₄ (530 mg, 3,31 mmoli). La risultante miscela è stata riscaldata a 55°C e agitata a 55°C per 18 ore. Una volta che TLC e MS mostravano scomparsa completa di materiali di partenza, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata attraverso un pannello di Celite®. Il pannello di celite è stato poi risciacquato con CH₂Cl₂. Il filtrato è stato evaporato ad essiccazione sotto vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (SiO₂; esani fino a 60% EtOAc/esani) per dare il composto del titolo, (R)-N-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide, come un solido giallo (510 mg, 70% di resa).

Passaggio 2: (R)-N-((R)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.

Ad una soluzione di (R)-N-((2,6-diclorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (505 mg, 1,534 mmoli) in THF anidro (8 mL) a 0°C è stato aggiunto a gocce MeMgBr (soluzione 3M in etere dietilico, 0,56 mL, 1,687 mmoli). La miscela è stata agitata a 0°C per 3 ore sotto un'atmosfera di N₂. Dopo che TLC e MS mostravano scomparsa completa di materiali di partenza, NH₄Cl saturo (5mL) è stato aggiunto a 0°C e la risultante miscela è stata agitata per 10 minuti. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (10 mL x 3), seccata

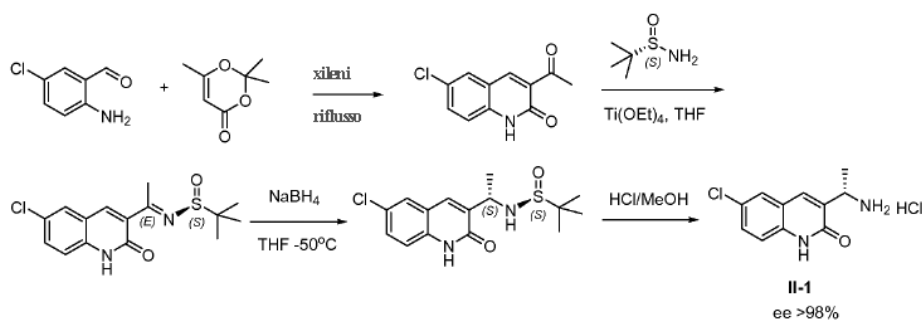
su Na₂SO₄ anidro, filtrata, e evaporata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (SiO₂; esani fino a 80% EtOAc/esani) per dare il composto del titolo come isomero R,R come un solido giallo chiaro (200 mg, 38%) e l'isomero R,S come un solido giallo chiaro (93 mg, 18% di resa).

Passaggio 3: (R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato (II-2).

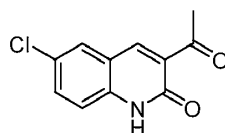


Una miscela di (R)-N-((R)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfammide (190 mg, 0,55 mmoli) in 1,4-diossano (2 mL) e 1N HCl (1,1 mL, 1,1 mmoli) è stata riscaldata a 150°C per 30 minuti in un reattore a microonde. I solventi sono stati evaporati e il residuo è stato sciolto in acqua calda e liofilizzato per dare il composto del titolo **II-2** come un solido giallo (148 mg, resa quantitativa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,35 (s largo, 1 H), 8,28 (s largo, 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 (Metodo 3): Rt 3,40 min, *m/z* 223,1 [M+H]⁺.

Esempio 3 -- Un approccio alternativo a Intermedio II-1

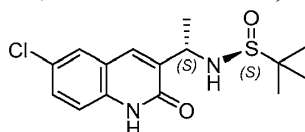


Passaggio 1: 3-acetil-6-clorochinolin-2(1H)-one.



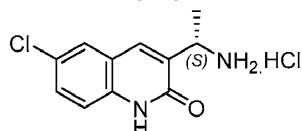
Una miscela di 2-ammino-5-clorobenzaldeide (0,5 g, 3,21 mmoli) e 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-one (0,594 g, 4,18 mmoli) in xileni (10 mL) sotto un'atmosfera di azoto è stata riscaldata a riflusso per 3 ore e poi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata e lavata con xileni due volte per dare il composto del titolo, 3-acetil-6-clorochinolin-2(1*H*)-one (330 mg, 46,3 %), ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,22 (largo, 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 (Metodo 1): *m/z* 222,94 [M+H]⁺.

Passaggio 2: ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide.



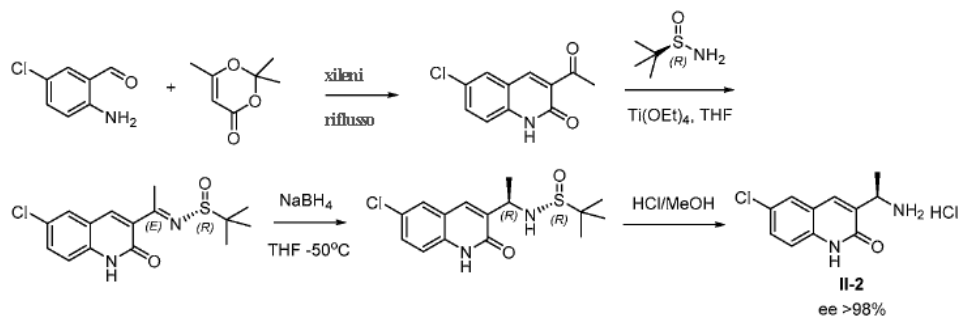
Una miscela di tetraetossititanio (144 mg, 0,632 mmoli), (*S*)-2-metilpropan-2-solfinaammide (38,3 mg, 0,316 mmoli), e 3-acetil-6-clorochinolin-2(1*H*)-one (70 mg, 0,316 mmoli) in THF (20 mL) è stata riscaldata a 80°C durante la notte e poi raffreddata a temperatura ambiente. A questa miscela è stato aggiunto NaBH₄ (59,7 mg, 1,579 mmoli) a -50°C. La miscela è stata poi lentamente riscaldata a temperatura ambiente durante la notte, MeOH (2 mL) è stato aggiunto per spegnere l'eccesso di NaBH₄ e fu seguita dall'aggiunta di acqua. La risultante miscela è stata filtrata per rimuovere i solidi e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc due volte, seccata su Na₂SO₄ e concentrata. Il residuo è stato purificato su un sistema cromatografico Biotage® usando una colonna da 25 g di SiO₂ con eluizione a gradiente (20% fino a 100% EtOAc/Esani, poi 0-5% MeOH/DCM) per dare (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide (39 mg, 38% di resa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,05 (largo, 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 (Metodo 1): Rt 2,22 min; *m/z* 327,96 [M+H]⁺.

Passaggio 3: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-1).

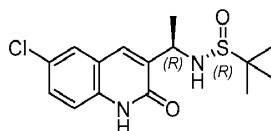


Ad una soluzione di ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfinaammide (150 mg, 0,459 mmoli) in MeOH (5 mL) è stato aggiunto HCl (2 mL, 8,0 mmoli, 4M in 1,4-diossano). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. A questa miscela è stato aggiunto 6 mL di etere etilico e il risultante precipitato è stato raccolto per filtrazione, lavato con etere etilico (2 x), e poi seccato per dare (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1*H*)-one cloridrato (50 mg, 42% di resa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,4 (s largo, 1 H), 8,32 (s largo, 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 (Metodo 1): Rt 1,22 min, m/z 223,1 [M+H]⁺. La purezza enantiomerica (ee %) di **II-1** (>98%) è stata determinata mediante analisi di HPLC chirale.

Esempio 4 - Approccio alternativo (*R*)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1*H*)-one cloridrato (**II-2**).



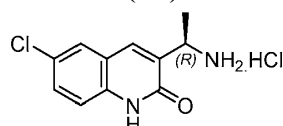
Passaggio 1: ((*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfinaammide



Una miscela di tetracetossititanio (412 mg, 1,805 mmoli) (*R*)-2-metilpropan-2-solfinaammide (131 mg, 1,083 mmoli) e 3-acetil-6-clorochinolin-2(1*H*)-one (160 mg, 0,722 mmoli) in THF (20 mL) è stata riscaldata a 80°C durante la notte, poi raffreddata a temperatura ambiente. A questa miscela è stato aggiunto NaBH₄ (137 mg, 3,61 mmoli) -50°C. La miscela è stata poi lentamente riscaldata a temperatura ambiente durante la notte, MeOH (2 mL) è stato aggiunto per spegnere l'eccesso di NaBH₄ e fu seguito dall'aggiunta di acqua. La risultante miscela è stata filtrata per rimuovere i solidi e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc due volte, seccata su Na₂SO₄ e

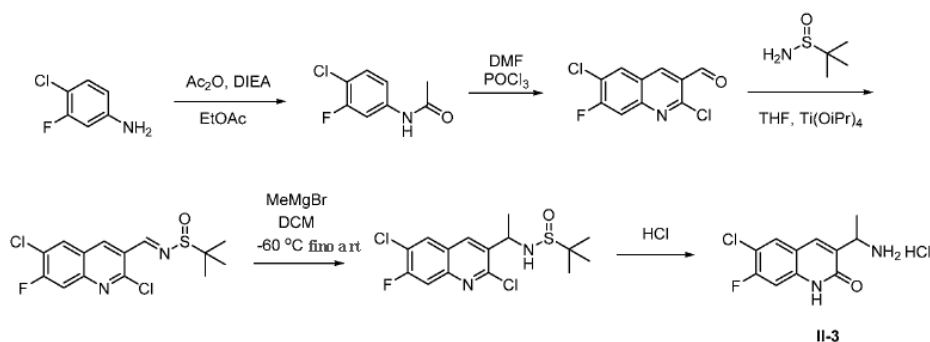
concentrata. Il residuo è stato purificato su un sistema cromatografico Biotage® usando una colonna da 25 g di SiO₂ con eluizione a gradiente (20 fino a 100% EtOAc/Esani, poi 0-5% MeOH/DCM) per dare ((R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfinammide (157 mg, 66% di resa). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,31 (largo, 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 (Metodo 1): Rt 2,20 min, m/z 327,96 [M+H]⁺.

Passaggio 2: (R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato (II-2).

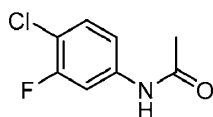


Ad una soluzione di (R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (150 mg, 0,459 mmoli) in MeOH (5 mL) è stato aggiunto HCl (2 mL, 8,00 mmoli, 4M in 1,4-diossano). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. A questa miscela è stato aggiunto 6 mL di etere etilico e il risultante precipitato è stato raccolto per filtrazione, lavato con etere etilico (2 x), e poi seccato per dare (R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato (80 mg, 67% di resa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,32 (*s largo*, 1 H), 8,34 (largo, 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 (Metodo 1): Rt 1,20 min, m/z 223,1 [M+H]⁺. La purezza enantiomerica (ee %) di **II-2** (>98%) è stata determinata mediante analisi di HPLC chirale.

Esempio 5 -- Intermedio II-3: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one.

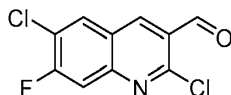


Passaggio 1: N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetammide.

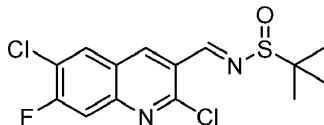


Ad una soluzione di 4-cloro-3-fluoroanilina (10,00 g, 68,7 mmoli) e DIEA (13,2 mL, 76 mmoli) in EtOAc (200 mL) è stato aggiunto Ac₂O (7,1 mL, 75 mmoli) a gocce. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la soluzione è stata lavata con acqua (2 x 100 mL) e salamoia (100 mL), seccata (Na₂SO₄), filtrata, e evaporata a pressione ridotta per fornire il prodotto come un solido bianco. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)acetammide (12,39 g, 66,0 mmoli, 96 % di resa) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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 (Metodo 1): *m/z* 188 [M+H]⁺.

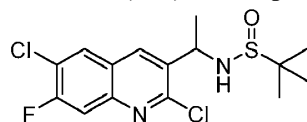
Passaggio 2: 2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-carbaldeide.



Una provetta è stata tappata con un setto e posta sotto un'atmosfera di azoto. DMF (9,5 mL, 123 mmoli) è stata aggiunta tramite siringa e poi raffreddata su un bagno di ghiaccio. POCl₃ (37 mL, 397 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite siringa (in 25 minuti). La soluzione rossa è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente (in 20 minuti), poi il setto è stato rimosso e la miscela è stata trattata con *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)acetammide (7,00 g, 37,3 mmoli). La provetta è stata poi sigillata e la soluzione è stata agitata a 80°C durante la notte. La soluzione è stata pipettata su ghiaccio, risultando nella formazione di un precipitato giallo. Il precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner e lavato con acqua (500 mL), durante cui la maggior parte del precipitato si scioglieva. Il pannello di filtrazione è stato seccato per fornire 427,6 mg del composto del titolo come un solido giallo chiaro. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con 2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-carbaldeide impura (427,6 mg, 1,752 mmoli, 4,70% di resa). Il materiale è stato usato senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (300 MHz, 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 (Metodo 1): *m/z* 244 [M+H]⁺.

Passaggio 3: *N*-((2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide.

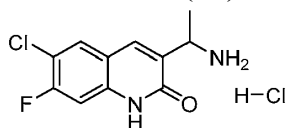
Una miscela di 2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-carbaldeide (424,4 mg, 1,739 mmoli) e 2-metilpropan-2-solfinammide (253,8 mg, 2,094 mmoli) è stata posta sotto un'atmosfera di azoto, THF (4 mL) e titanio (IV) isopropossido ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (1,00 mL, 3,41 mmoli) sono stati poi aggiunti tramite siringa e la risultante sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. Una volta che LCMS indicava che la reazione era arrivata chiaramente a completamento. La reazione è stata spenta mediante aggiunta a gocce di NH_4Cl saturo acquoso (2 mL). La miscela è stata tritata con EtOAc (100 mL), e il solido è stato raccolto su un imbuto Buchner, e lavato con EtOAc (50 mL). Il filtrato è stato lavato con salamoia (50 mL), seccato (Na_2SO_4), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire 574,3 mg del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con (*E*)-*N*-((2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (574,3 mg, 1,654 mmoli, 95% di resa). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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 (Metodo 1): m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 4: *N*-(1-(2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.

N-((2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (573,6 mg, 1,652 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 100 mL sotto un'atmosfera di azoto. DCM (14 mL) è stato aggiunto e la risultante sospensione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio secco/cloroformio (fino a circa -60°C). Metil magnesio bromuro (MeMgBr) (3M in etere etilico, 0,83 mL, 2,490 mmoli) è stato poi aggiunto a gocce. La reazione è stata agitata a -60°C per diverse ore, e poi a -20°C durante la notte. La miscela è stata posta in un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con acqua (7 mL). La miscela è stata diluita con acqua (150 mL) e estratta con EtOAc (3 x 50 mL). Gel di silice è stato aggiunto agli estratti combinati e il campione è stato evaporato a pressione ridotta. Il campione è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico

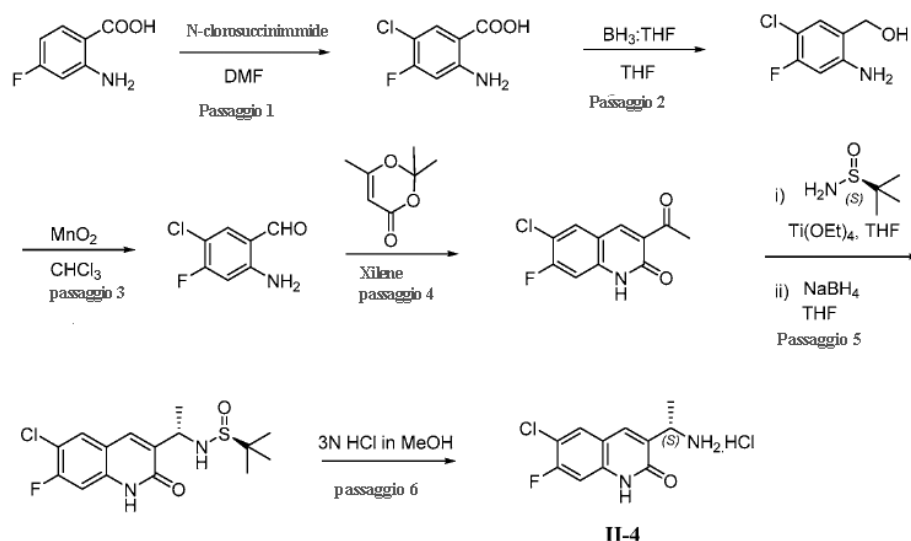
Biotage® MPLC (eluuto con 0 fino a 100% EtOAc in esani e con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire 226,3 mg del composto del titolo come un solido giallastro. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con *N*-(1-(2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (226,3 mg, 0,623 mmoli, 25,02% di resa). ¹H NMR indica un singolo diastereomero. 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 Hz, 1 H), 1,60 (*d*, *J* = 6,74 Hz, 3 H), 1,13 (s, 9 H). LCMS (Metodo 1): *m/z* 363 [M+H]⁺.

Passaggio 5: 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato (II-3).

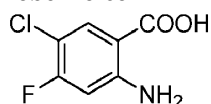


Un campione di *N*-(1-(2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (226,3 mg, 0,623 mmoli) è stato mescolato con 1,4-diossano (3,5 mL) e 3,6% HCl (acquoso, 3,5 mL) e agitato a 95°C durante la notte; il materiale passava rapidamente in soluzione a seguito di riscaldamento. Una volta che LCMS mostrava che la reazione era andata a completamento, la soluzione è stata evaporata a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in MeOH (~10 mL), trattato con eptano (~15 mL), e evaporato nuovamente a pressione ridotta. Il risultante residuo è stato poi triturato con Et₂O, raccolto su un imbuto di Hirsch, e lavato con Et₂O (20 mL) per fornire 179,8 mg del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato (179,8 mg, 0,649 mmoli, 104% di resa). ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*d*₄): δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,92 (*d*, *J* = 7,62 Hz, 1 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 (Metodo 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

Esempio 6 -- Intermedio II-4: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one (II-4)

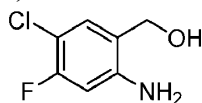


Passaggio 1: Acido 2-ammino-5-cloro-4-fluorobenzoico



Acido 2-ammino-4-fluorobenzoico (50 g, 322,6 mmoli) è stato sciolto in 700 mL di DMF e N-clorosuccinimide (41 g, 305,5 mmoli) è stata aggiunta in porzioni. La miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C per 5 h. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata su acqua ghiacciata per ottenere il solido. Il solido è stato filtrato e sciolto in EtOAc, poi NaCl sat. (300 mL) è stato aggiunto. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 x 200 mL). La fase organica combinata è stata seccata (Na₂SO₄) e evaporata ad un solido marrone (42 g, 69%) come prodotto desiderato acido 2-ammino-5-cloro-4-fluorobenzoico.

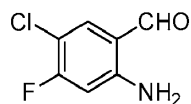
Passaggio 2: (2-Ammino-5-cloro-4-fluorofenil)metanolo



Acido 2-ammino-5-cloro-4-fluorobenzoico (42 g, 221 mmoli) è stato sciolto in 100 mL di THF e BH₃.THF (712 mL di soluzione 1 M in THF, 712 mmoli) è stato aggiunto a gocce nel periodo di 1 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C durante la notte (18 h). La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata su acqua ghiacciata, e soluzione satura di NaCl è stata aggiunta. La fase acquosa è stata estratta

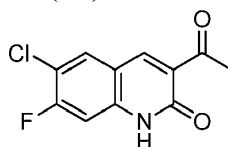
con EtOAc (3 x 200 mL). La fase organica combinata è stata seccata (Na₂SO₄), evaporata e purificata mediante cromatografia flash usando 0-100% esani /etilacetato come eluente per dare il prodotto desiderato come un solido marrone (17 g, 45%).

Passaggio 3: 2-Ammino-5-cloro-4-fluorobenzaldeide



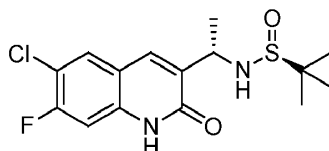
Ad una soluzione di (2-ammino-5-cloro-4-fluorofenil)metanolo (22 g, 125,7 mmoli) in 1000 mL di cloroformio è stato aggiunto MnO₂ (109 g, 1250 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata, lavata con EtOAc e evaporata. Il risultante prodotto grezzo è stato fatto passare attraverso un pannello di gel di silice eluendo con 0 fino a 20% esani/EtOAc per dare il prodotto puro come un solido marrone (19 g, 87%).

Passaggio 4: 3-acetil-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one



Una miscela di 2-Ammino-5-cloro-4-fluorobenzaldeide (14 g, 173,6 mmoli) e 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-one (16 mL, 121 mmoli) in *m*-xilene (500 mL) è stata tenuta a riflusso per 1,5 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata. Il solido raccolto è stato lavato con *m*-xilene e seccato per ottenere il prodotto desiderato (9,6 g, 50%) come solido biancastro.

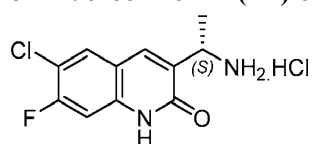
Passaggio 5: (S)-N-((S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide.



Ad una miscela di 3-acetil-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one (6,4 g, 26,7 mmoli) e (S)-2-metilpropan-2-solfonammide (4,85 g, 40,06 mmoli) in THF (450 mL) è stato aggiunto Ti(OEt)₄ (14 mL, 66,7 mmoli). La

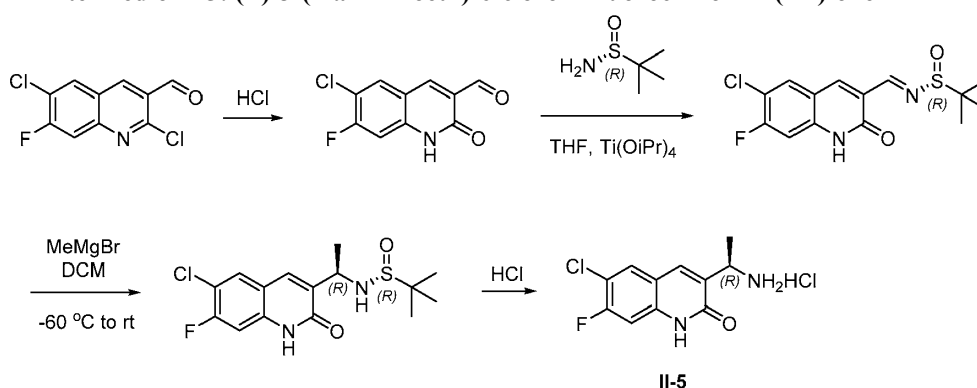
miscela risultante è stata agitata a 80 °C durante la notte. Al completamento della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a -60 °C e NaBH₄ (5,1 g, 134 mmoli) è stato aggiunto in porzioni e poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente durante la notte. L'eccesso di NaBH₄ è stato spento con MeOH (20 mL), poi con acqua (20 mL) e EtOAc (300 mL). La soluzione è stata filtrata attraverso un pannello di celite. Il filtrato è stato ripreso in un imbuto separatore e lo strato organico è stato separato, seccato (Na₂SO₄), concentrato e purificato mediante cromatografia a flash (SiO₂: esani/PrOH 0 fino a 20%) per dare il composto del titolo (4,5 g, 49%) come un solido giallo.

Passaggio 6: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one, HCl, (II-4)



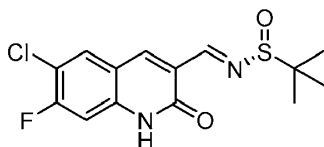
Ad una miscela di (S)-N-((S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-ossolo-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfonamide (3,5 g, 10,1 mmoli) in MeOH (80 mL) è stato aggiunto HCl 3N metanolico (80 mL, 121 mmoli). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. A questa miscela è stato aggiunto etere dietilico (60 mL) e il solido risultante è stato filtrato e seccato per dare il prodotto desiderato **II-4** (2,1 g, 75%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,40 (s largo, 1H), 8,24 (s largo, 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 Hz, 3H). LCMS (Metodo 3): Rt 3,47 min, *m/z* 241,1 [M+H]⁺.

Esempio 7 -- Intermedio II-5: (R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one



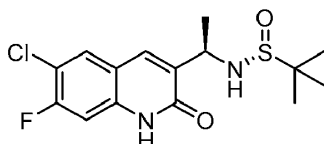
Passaggio 1: 6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide

2,6-dicloro-7-fluorochinolin-3-carbaldeide (2,56 g, 10,49 mmoli) è stata riscaldata a riflusso in HCl concentrato (12M, 100 mL) durante la notte, durante cui il materiale non risultava passare in soluzione. La miscela è stata lasciata raffreddare, poi è stata versata in acqua (750 mL). L'impasto liquido è stato filtrato su un imbuto Buchner, lavato con acqua (750 mL), e seccato per fornire 6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide impura (2,1991 g, 9,75 mmoli, 93 % di resa) come un solido marrone rossastro. Il materiale era adatto per l'uso così com'era. 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 [M+H]⁺.

Passaggio 2: (R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide

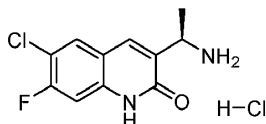
Una miscela di 6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (2,20 g, 9,75 mmoli) e (*R*)-2-metilpropan-2-solfonammide (1,42 g, 11,72 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 50 mL sotto un'atmosfera di azoto, THF (20 mL) e titanio (IV) isopropossido (Ti(O^{*i*}Pr)₄) (5,8 mL, 19,79 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa e la risultante sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per un giorno, durante cui la miscela diventava scura. La miscela di reazione è stata spenta mediante aggiunta a gocce di NH₄Cl acquoso saturo, risultando in precipitazione. La miscela è stata triturrata con EtOAc (400 mL) e filtrata su un imbuto Buchner. Il pannello di filtrazione è stato poi sonicato in 300 mL EtOAc per 15 minuti. La miscela è stata filtrata su un imbuto Buchner, e i filtrati dalle due filtrazioni sono stati combinati. La soluzione dei filtrati combinati è stata lavata con salamoia (200 mL), seccata (Na₂SO₄), filtrata, e evaporata a pressione ridotta per fornire (*R,E*)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide (3,22 g, 9,79 mmoli, 100% di resa) come un solido arancione. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,40 (s largo, 1 H), 8,75 (s largo, 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 [M+H]⁺.

Passaggio 3: (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



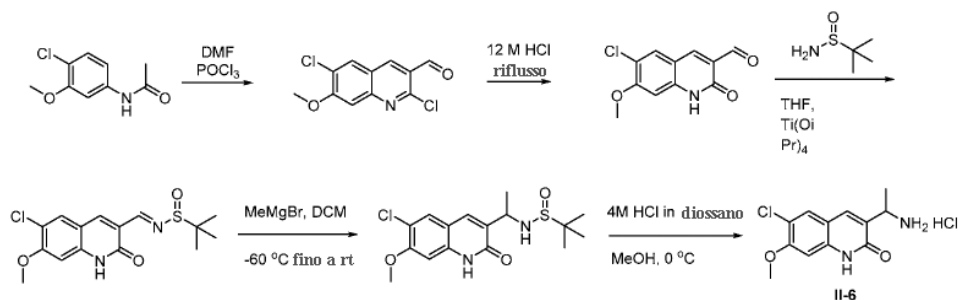
(R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (3,22 g, 9,79 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 500 mL sotto un'atmosfera di azoto. DCM (100 mL) è stato aggiunto e la risultante sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/cloroformio (fino a circa -60°C). Metil magnesio bromuro (MeMgBr) (3M in etere, 10 mL, 30,0 mmoli) è stato aggiunto a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a -60°C per diverse ore, e poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente durante la notte, risultando in una soluzione rossa. La soluzione è stata poi raffreddata su un bagno di ghiaccio, trattata a gocce con acqua (40 mL) e concentrata a pressione ridotta. La risultante sospensione è stata diluita con acqua (300 mL) e lavata con EtOAc. La risultante emulsione è stata lasciata separare durante la notte. Gli strati sono stati separati, e gel di silice è stato aggiunto allo strato organico. La maggior parte del solvente è stata evaporata a pressione ridotta, MeOH e eptano sono stati aggiunti e la miscela è stata evaporata a pressione ridotta ad essiccazione. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (usando colonna da 50 g di gel di silice; eluita con 0 fino a 50% EtOAc in esani, con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (774,3 mg, 2,245 mmoli, 23% di resa) come un solido verdastro. ¹H NMR mostra un singolo diastereomero. 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 [M+H]⁺.

Passaggio 4: (R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato (II-5).

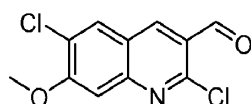


Una soluzione di (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide (773 mg, 2,242 mmoli) in MeOH (20 mL) è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con 4M HCl in diossano (12 mL), durante cui il materiale passava in soluzione. La reazione è stata agitata 25 minuti, durante cui si formava un precipitato. I solventi sono stati evaporati a pressione ridotta a temperatura ambiente. Il residuo è stato tritato con etere etilico (50 mL), poi il solido è stato raccolto su un imbuto di Hirsch e lavato con altro etere etilico (50 mL) per fornire (R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato (613,5 mg, 2,214 mmoli, 99% di resa) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*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 [M+H]⁺.

Esempio 8 -- Intermedio II-6: 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one.



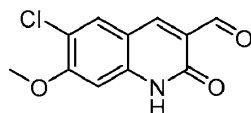
Passaggio 1: 2,6-dicloro-7-metossichinolin-3-carbaldeide.



Una provetta è stata tappata con un setto e posta sotto un'atmosfera di azoto, DMF (6,4 mL, 83 mmoli) è stata aggiunta tramite siringa e poi raffreddata su un bagno di ghiaccio. POCl₃ (25 mL, 268 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite siringa (in 20 minuti). La soluzione rossa è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente (in 20 minuti), poi il setto è stato rimosso, e la miscela è stata trattata con *N*-(4-cloro-3-metossifenil)acetammide (5 g, 25,05 mmoli). La provetta è stata sigillata e la soluzione è stata agitata a 80°C durante la notte. La soluzione è stata poi pipettata su ghiaccio, risultando nella formazione di un precipitato giallo. Il precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner, lavato con acqua (1200 mL), e seccato per fornire 5,06 g del composto del titolo come un

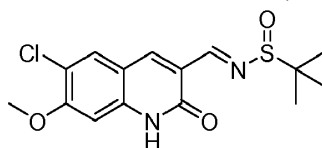
solido giallo chiaro. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 2,6-dicloro-7-metossichinolin-3-carbaldeide (5,06 g, 19,76 mmoli, 79% di resa). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,33 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H). LCMS (Metodo 1): m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 2: 6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide.



2,6-Dicloro-7-metossichinolin-3-carbaldeide (5,06 g, 19,76 mmoli) è stata riscaldata a riflusso in HCl concentrato (12M, 185 mL) durante la notte. Il materiale passava in soluzione durante il riscaldamento e poi un solido precipitava durante il corso della reazione. La miscela è stata lasciata raffreddare e poi è stata versata in acqua (1500 mL) risultando in ulteriore precipitazione. L'impasto liquido è stato filtrato su un imbuto Buchner, lavato con acqua (1500 mL), e seccato per fornire 4,04 g del composto del titolo come un solido bruno-giallastro. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (4,04 g, 17,00 mmoli, 86% di resa). ^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 (Metodo 1): m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

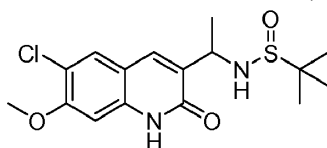
Passaggio 3: N-((6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinaammide.



Una miscela di 6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (2,00 g, 8,42 mmoli) e 2-metilpropan-2-solfinaammide (1,22 g, 10,07 mmoli) è stata posta sotto un'atmosfera di azoto, THF (20 mL) e titanio (IV) isopropossido ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,0 mL, 17,06 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa e la risultante sospensione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la reazione è stata spenta mediante aggiunta a gocce di NH_4Cl saturo acquoso (10 mL). La miscela è stata triturrata con EtOAc (450 mL), poi filtrata attraverso Celite® 545, e la Celite® è stata lavata ancora con EtOAc (200 mL). Il pannello di filtrazione è stato poi sonicato in EtOAc (450 mL) per 15 minuti, poi filtrato su un imbuto Buchner. I due filtrati sono stati combinati, lavati con salamoia (200 mL), seccati (Na_2SO_4),

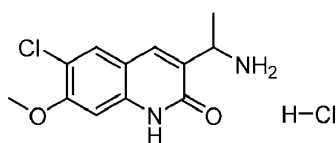
filtrati, e evaporati a pressione ridotta per fornire 1,01 g del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con (*E*)-*N*-((6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (1,01 g, 2,96 mmoli, 35,2% di resa). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 (Metodo 1): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 4: *N*-(1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



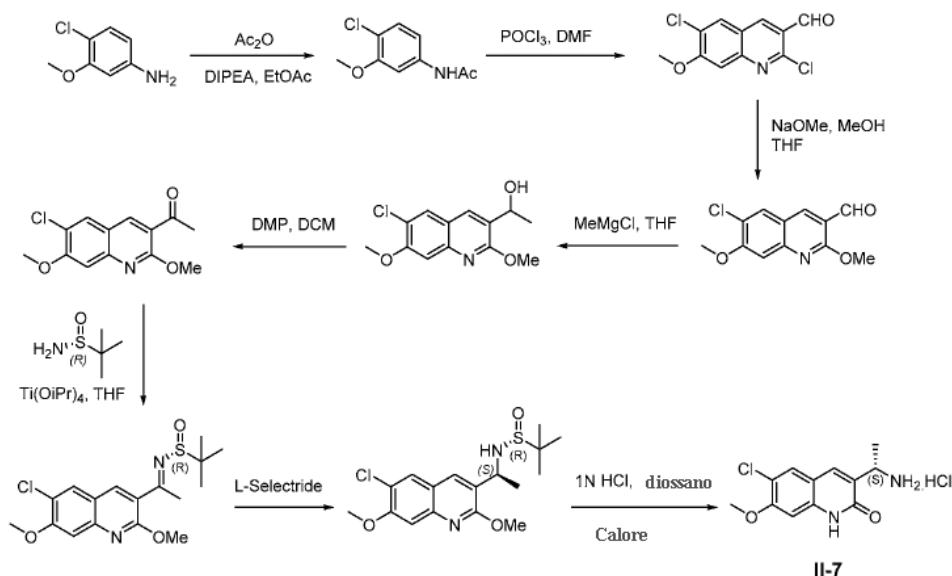
N-((6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (265 mg, 0,778 mmoli) è stata posta in a 50 mL pallone a fondo sferico sotto un'atmosfera di azoto. DCM (7 mL) è stato aggiunto, e la sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/cloroformio (fino a circa -60°C). Metilmagnesio bromuro (MeMgBr) (3M in etere, 0,80 mL, 2,40 mmoli) è stato aggiunto a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a -60°C per diverse ore, poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente durante la notte, risultando in una soluzione arancione. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con acqua (3 mL). La risultante miscela è stata diluita con acqua (75 mL) e estratta con EtOAc (75mL + 20 mL). Gel di silice è stato aggiunto e l'EtOAc è stato evaporato a pressione ridotta per fornire una massa globulare umida. Eptano e MeOH sono stati aggiunti e la miscela è stata evaporata a pressione ridotta per fornire una polvere. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (eluito con 0 fino a 4,2% MeOH in DCM, con eluizione isocratica quando eluivano i picchi). Le frazioni di prodotto fornivano 152,7 mg del composto del titolo come una schiuma fragile blu-verde. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con *N*-(1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (152,7 mg, 0,428 mmoli, 55% di resa). LCMS (Metodo 1): m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 5: 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-6).

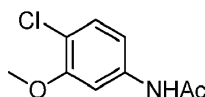


Una soluzione di *N*-(1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfinammide (149,6 mg, 0,419 mmoli) in MeOH (3,8 mL) è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con 4M HCl in 1,4-diossano (2,2 mL). La reazione è stata agitata per 25 minuti, durante cui si formava una piccola quantità di precipitato. I solventi sono stati evaporati a pressione ridotta a temperatura ambiente. Il residuo è stato triturato con 10 mL di etere etilico, poi raccolto su un imbuto di Hirsch, e lavato con altro etere etilico per fornire 115,6 mg del composto del titolo come un solido verde chiaro. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1*H*)-one cloridrato (115,6 mg, 0,400 mmoli, 95% di resa). ^1H NMR (300 MHz, Metanolo-*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 (Metodo 1): m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 9 -- Intermedio II-7: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1*H*)-one.

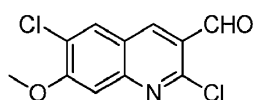


Passaggio 1: *N*-(4-cloro-3-metossifenil)acetammide



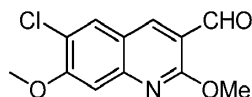
Ad una soluzione di 4-cloro-3-metossianilina (50 g, 317 mmoli) e DIPEA (110 mL, 635 mmoli) in CH₂Cl₂ (700 mL) è stata aggiunta anidride acetica (36 mL, 381 mmoli) a gocce a 0°C e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h. La reazione poi è stata spenta con acqua (250 mL) e lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (100 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati e purificati mediante cromatografia a flash con CH₂Cl₂/MeOH per dare *N*-(4-cloro-3-metossi fenil)acetammide (71 g, resa quantitativa) come un solido bianco.

Passaggio 2: 2,6-Dicloro-7-metossichinolin-3-carbaldeide



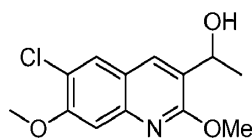
A POCl₃ (450 g, 274 mL, 2,95 moli) in un pallone da 2 L è stata aggiunta DMF anidra (83,5 g, 89 mL, 14 moli) a gocce. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 20 min. Dopo che *N*-(4-cloro-3-metossifenil)acetammide (65 g, 327 mmoli) è stata aggiunta in porzioni a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata a 90°C durante la notte. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a temperatura ambiente e cautamente spenta in soluzione acquosa di NaHCO₃. Il precipitato ottenuto è stato filtrato, lavato con acqua (100 mL x 3) e poi seccato in stufa da vuoto per dare 60 g di composto del titolo (73%).

Passaggio 3: 6-Cloro-2,7-dimetossichinolin-3-carbaldeide



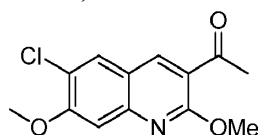
A 2,6-dicloro-7-metossichinolin-3-carbaldeide (40 g, 157 mmoli) in MeOH (1 L) e THF (200 mL) è stato aggiunto NaOMe (16,9 g, 314 mmoli) in porzioni a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata spenta mediante aggiunta di soluzione acquosa di NH₄Cl (200 mL). La miscela è stata estratta con EtOAc (200 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati e purificati mediante cromatografia a flash con esani/ EtOAc (3:1) per dare il prodotto desiderato (37,89 g, 96%) come un solido giallo.

Passaggio 4: 1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etanolo



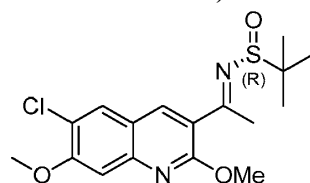
Ad una soluzione di 6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-carbaldeide (36,74 g, 151 mmoli) in THF (1 L) a -78°C è stata aggiunta una soluzione di MeMgCl in THF (3 M, 75,5 mL, 226 mmoli) a gocce. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h e poi spenta con soluzione acquosa di NH_4Cl (250 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (100 mL X 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esani/ EtOAc (3:1) per dare il composto del titolo (38,06 g, 91%).

Passaggio 5: 1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etanone



A 1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etanolo (36,74 g, 137,6 mmoli) in CH_2Cl_2 (1 L) a 0°C è stato aggiunto DMP (70,0 g, 165,1 mmoli) in porzioni. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h, e poi è stata spenta con una soluzione acquosa di NaHCO_3 e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Dopo agitazione per 15 min, entrambi gli strati diventavano limpidi. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (100 mL X 2). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esani/ EtOAc (4:1) per dare il composto del titolo (30,02 g, 80%) come un solido bianco.

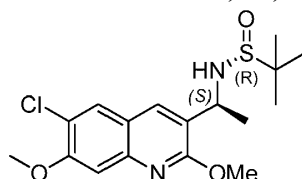
Passaggio 6: (R,E)-N-(1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etilidene)-2-metilpropan-2-solfonammide



A 1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etanone (30,07 g, 113,5 mmoli) in THF/toluene (100 mL/1 L) a temperatura ambiente è stato aggiunto (R)-2-metilpropan-2-solfonammide (27,5 g, 227 mmoli,) e $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (97 mL, 340,5 mmoli,). La reazione è stata tenuta a riflusso con un apparato di Dean-Stark. Dopo la reazione è stata

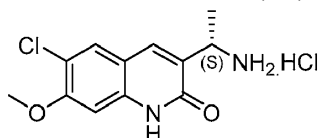
tenuta a riflusso per 4 h e 300 mL di solvente sono stati rimossi, la reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, e 200 mL di EtOAc è stato aggiunto al residuo, seguito da 100 mL di soluzione acquosa satura di NaHCO₃. Dopo agitazione per 10 min, la miscela di reazione è stata fatta passare attraverso un pannello di celite. Il filtrato è stato estratto con EtOAc (200 mL x 2), seccato (Na₂SO₄), concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice con esani/ EtOAc (1:1) per dare il composto del titolo (34,28 g, 82%).

Passaggio 7: (R)-N-((S)-1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide



A (R,E)-N-(1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etilidene)-2-metilpropan-2-solfinammide (34,28 g, 93,15 mmoli) in THF (600 mL) a -78 C, è stato aggiunto 1 M L-selectride (121 mL, 121 mmoli) in THF a gocce. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 3 h. La reazione è stata spenta con soluzione di NH₄Cl saturo acquoso (300 mL) e poi estratta con EtOAc (200 mL X 2). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esani/ EtOAc (1:1) per dare il composto del titolo (29,27 g, 85%).

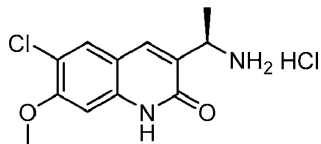
Passaggio 8: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one sale cloridrato (II-7).



A (R)-N-((S)-1-(6-cloro-2,7-dimetossichinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (30,35 g, 82 mmoli) in diossano (250 mL) è stato aggiunto 2 N HCl (250 mL) a rt. La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 3 h, raffreddata a temperatura ambiente e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo grezzo ottenuto è stato seccato sotto vuoto per dare un prodotto grezzo, che è stato inoltre purificato mediante triturazione (CH₂Cl₂/MeOH/esano) per ottenere composto del titolo puro **II-7** (17,65 g, 75%) come un solido bianco. 1H

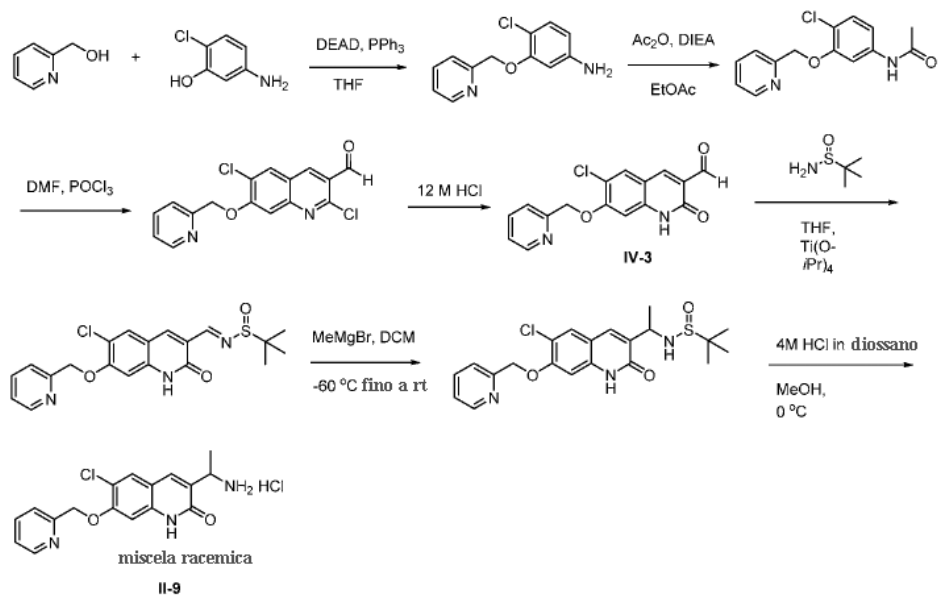
NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,18 (s, 1H), 8,24 (largo, s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H). LCMS (Metodo 3): Rt 3,48 min, m/z 253,1 $[M+H]^+$.

Esempio 10 -- Intermedio II-8: (R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one

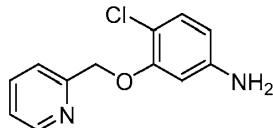


Il composto del titolo **II-8** è stato preparato nella stessa procedura descritta per **II-7**, eccetto per il fatto di usare (S)-2-metilpropan-2-solfinammide in Passaggio 6 (Schema-3). ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4): δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,48 (q, $J = 6,84$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,74$ Hz, 3H), LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$.

Esempio 11 -- Intermedio II-9: 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi) chinolin-2(1H)-one.

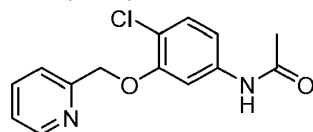


Passaggio 1: 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)anilina.



Una soluzione di 5-ammino-2-clorofenolo (2,00 g, 13,93 mmoli piridin-2-ilmetanolo (1,4 mL, 14,51 mmoli), e trifenilfosfina (4,30 g, 16,39 mmoli) in THF (250 mL) è stata posta sotto un'atmosfera di azoto e trattata con DEAD (2,6 mL, 16,42 mmoli) La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la soluzione è stata trattata con gel di silice e evaporata a pressione ridotta. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (usando una colonna da 340 g di gel di silice, eluita con 0 fino a 100% EtOAc in esani, poi 2,3% MeOH in EtOAc) per fornire il composto del titolo come un solido marrone chiaro. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)anilina (2,29 g, 9,76 mmoli, 70,0% di resa) con residuo di trifenilfosfina ossido. Il grezzo è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ^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 (Metodo 1.): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

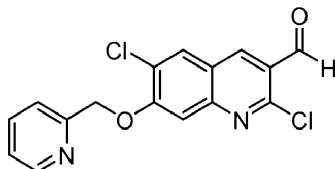
Passaggio 2: *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)fenil)acetammide.



Una soluzione di 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)anilina (5,22 g, 22,24 mmoli) e DIEA (4,30 mL, 24,62 mmoli) in EtOAc (125 mL) è stata trattata con Ac_2O (2,30 mL, 24,38 mmoli) La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte, dopo di che si formava un precipitato bianco denso, EtOAc (300 mL) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata fino a quando la maggior parte del precipitato si scioglieva. Lo strato organico è stato poi lavato con acqua e salamoia (125 mL ognuno), seccato (Na_2SO_4) e filtrato. Gel di silice è stato aggiunto, e la miscela è stata evaporata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (usando una colonna da 100 g di gel di silice, eluita con 0 fino a 5% MeOH in DCM) per fornire 3,23 g del composto del titolo come un solido bianco. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)fenil)acetammide (3,23 g, 11,67 mmoli, 52,5% di resa) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 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

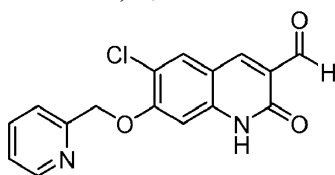
(*d*, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,49 (*d*, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (*m*, 2 H), 7,22 (*dd*, *J* = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 5,21 (*s*, 2 H), 2,02 (*s*, 3 H). LCMS (Metodo 1): *m/z* 277 [M+H]⁺.

Passaggio 3: 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-carbaldeide.



Una provetta è stata tappata con un setto e posta sotto un'atmosfera di azoto, DMF (2,9 mL, 37,5 mmoli) è stata aggiunta tramite siringa e poi raffreddata su un bagno di ghiaccio. POCl₃ (11,4 mL, 122 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite siringa (in 20 minuti). La soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente (in 15 minuti) e il setto è stato rimosso. La miscela è stata trattata con *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetossi)fenil)acetammide (3,16 g, 11,42 mmoli). La provetta è stata nuovamente sigillata e la soluzione è stata agitata a 80°C durante la notte. La soluzione è stata poi pipettata su ghiaccio, risultando nella formazione di un precipitato giallo. Il precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner, lavato con acqua (500 mL), e seccato per fornire 2,88 g del composto del titolo come un solido giallo chiaro. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-carbaldeide (2,88 g, 8,64 mmoli, 76% di resa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,34 (*s*, 1 H), 8,89 (*s*, 1 H), 8,66 (*d* largo, *J* = 4,10 Hz, 1 H), 8,52 (*s*, 1 H), 7,92 - 8,01 (*m*, 1 H), 7,75 (*s*, 1 H), 7,69 (*d* largo, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (*m*, 1 H), 5,55 (*s*, 2 H). LCMS (Metodo 1): *m/z* 333 [M+H]⁺.

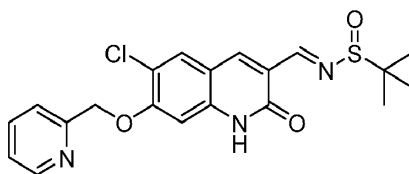
Passaggio 4: 6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide IV-3



Una soluzione di 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-carbaldeide (2,88 g, 8,64 mmoli) in HCl concentrato (81 mL) è stata agitata a riflusso (temperatura del bagno 100°C) per un giorno, durante cui la soluzione diventava arancione. La soluzione è stata diluita con acqua (900 mL), risultando nella formazione di

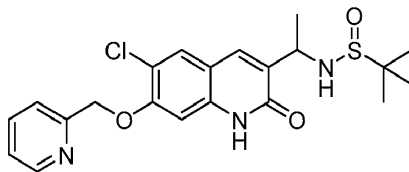
un precipitato giallo. Il precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner, lavato con acqua (750 mL), e seccato sotto vuoto a 60°C per fornire 2,27 g del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con 6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide **IV-3** (2,27 g, 7,21 mmoli, 83% di resa). 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 (Metodo 1): *m/z* 315 [M+H]⁺.

Passaggio 5: (E)-N-((6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide.



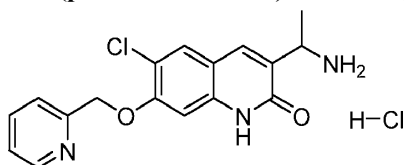
Una miscela di 6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (2,27 g, 7,21 mmoli) e 2-metilpropan-2-solfonammide (1,05 g, 8,66 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 25 mL sotto un'atmosfera di azoto. THF (9 mL) e titanio (IV) isopropossido (Ti(OⁱPr)₄) (4,3 mL, 14,68 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa e la sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per un giorno. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, il materiale è stato tritato con EtOAc (400 mL), poi filtrato attraverso Celite® 545, e il pannello di filtrazione è stato lavato con EtOAc (100 mL). Il pannello di filtrazione è stato sonicato in EtOAc (400 mL) per quindici minuti e poi filtrato su un imbuto Buchner. I due filtrati sono stati combinati e lavati con salamoia (250 mL). Lo strato acquoso è stato retro-estratto con EtOAc (200 mL + 100 mL). I tre strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), filtrati, e evaporati a pressione ridotta per fornire 1,44 g del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con (E)-N-((6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonammide (1,44 g, 3,45 mmoli, 47,8% di resa). ¹H NMR (300 MHz, 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 (Metodo 1): *m/z* 418 [M+H]⁺.

Passaggio 6: N-(1-(6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide.



(*E*)-*N*-((6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metil propan-2-solfinaammide (1,44 g, 3,45 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 250 mL sotto un'atmosfera di azoto, DCM (27 mL) è stato aggiunto e la sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/cloroformio (fino a circa -60°C). Metilmagnesio bromuro (MeMgBr) (3M in etere, 3,50 mL, 10,50 mmoli) è stato aggiunto a gocce. Il bagno freddo è stato lasciato riscaldare a temperatura ambiente durante la notte risultando in una sospensione arancione. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con acqua (10 mL) risultando in emulsificazione. L'emulsione è stata diluita con EtOAc (400 mL) e lavata con acqua (400 mL). Gel di silice è stato aggiunto allo strato organico e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (eluito con 0 fino a 6% MeOH in DCM con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire 1,17 g del composto del titolo come una schiuma fragile gialla. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con *N*-(1-(6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide (1,17 g, 2,70 mmoli, 78% di resa). NMR indicava una miscela di diastereomeri. LCMS (Metodo 1): *m/z* 434 [M+H]⁺.

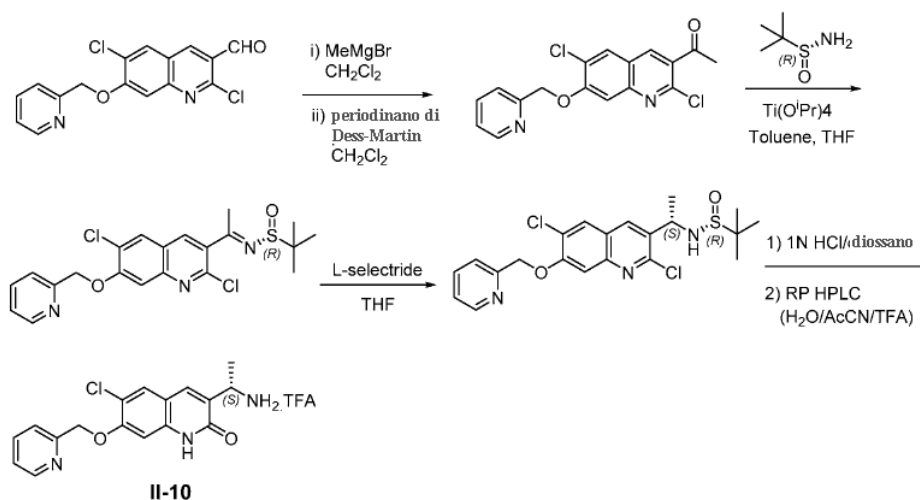
Passaggio 7: 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-9).



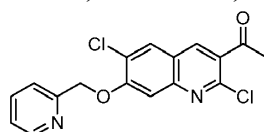
Una soluzione di *N*-(1-(6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide (167,3 mg, 0,386 mmoli) in MeOH (3,5 mL) è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a

gocce con 4M HCl in 1,4-diossano (2 mL). La reazione è stata agitata per 20 minuti e entro cinque minuti iniziava a formarsi un precipitato. I solventi sono stati evaporati a pressione ridotta a temperatura ambiente. Il residuo è stato triturato con 10 mL di etere etilico, raccolto su un imbuto di Hirsch e lavato con altro etere etilico per fornire 145,8 mg del composto del titolo come un solido giallo chiaro. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1H)-one cloridrato (145,8 mg, 0,398 mmoli, 103% di resa). ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- 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 (Metodo 1): m/z 352 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Esempio 12 -- Intermedio 11-10: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1H)-one.



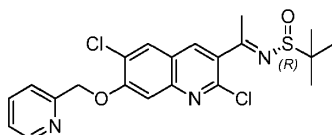
Passaggio 1: 1-(2,6-Dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etanone.



Ad una soluzione di 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-carbaldeide (1,0 g, 3,0 mmoli) (preparata nella stessa procedura descritta per passaggio 1-3 mostrato in Schema 4) in CH_2Cl_2 (40 mL) è stato aggiunto a gocce metil magnesio bromuro (MeMgBr) (soluzione 3 M in etere dietilico, 1,5 mL, 4,50 mmoli) a 0°C . La risultante miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Al completamento della reazione, la miscela è

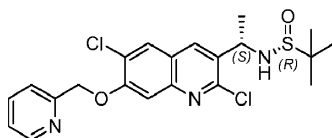
stata lentamente spenta con acqua (3 mL) e estratta con CH₂Cl₂ (50 mL). Lo strato organico è stato separato e seccato su Na₂SO₄ anidro. I solventi sono stati evaporati ad essiccazione. Il risultante residuo è stato sciolto in CH₂Cl₂ (25 mL) e trattato con Periodinano di Dess-Martin (2,54 g, 6,00 mmoli). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata poi spenta con una co-soluzione acquosa di 20% NaHCO₃ e 20% Na₂S₂O₃ (10 mL) e agitata per 5 minuti a temperatura ambiente. La soluzione è stata estratta con CH₂Cl₂ (40 mL), seccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e evaporata. Il risultante residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (colonna di SiO₂: eluita con CH₂Cl₂ /MeOH 0 fino a 10%) per dare il composto del titolo (800 mg, 79%).

Passaggio 2: (R,E)-N-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etilidene)-2-metilpropan-2-solfinammide.



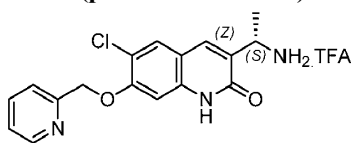
Ad una miscela di 1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etanone (2,18 g, 6,56 mmoli) e (R)-2-metilpropan-2-solfinammide (1,19 g, 9,84 mmoli) in THF:Toluene (40 mL:180 mL), è stato aggiunto titanio (IV) isopropossido (Ti(OⁱPr)₄) (3,96 mL, 13,30 mmoli). La risultante miscela è stata tenuta a riflusso con un apparato di Dean-Stark per 7 ore. La miscela è stata poi raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua, e diluita con EtOAc (300 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (100 mL), seccato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e evaporato ad essiccazione. Il risultante residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (colonna di SiO₂: eluita con Es/EtOAc 0 fino a 100%) per dare il composto del titolo come solido giallo (1,4 g, 50% di resa). Il chetone materiale di partenza è stato anche recuperato (250 mg, 11% di resa).

Passaggio 3: (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



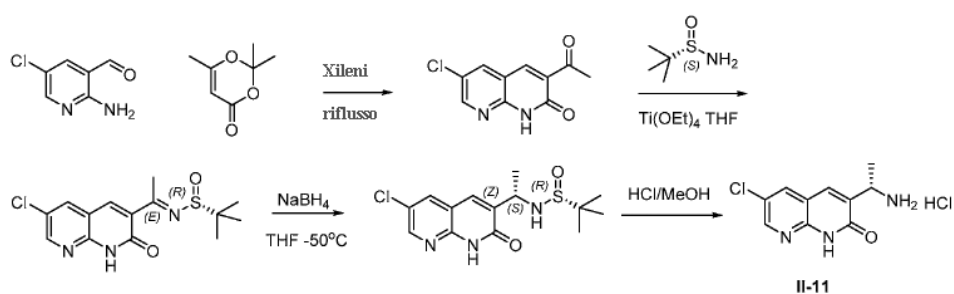
Ad una soluzione di (*R,E*)-*N*-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etilidene)-2-metilpropan-2-solfonammide (900 mg, 1,99 mmoli) in THF (25 mL) a -40 fino a -50°C è stato aggiunto L-selectride (1M in THF, 1,98 mL, 2,59 mmoli) a gocce. La risultante miscela è stata agitata a -40 fino a -50°C per 2 ore. Al completamento della reazione, la miscela è stata spenta con ghiaccio a -50°C, estratta con EtOAc (100 mL), seccata, e evaporata. Il risultante residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® (SiO₂ colonna: Es/EtOAc 0 fino a 100%) seguito da triturazione con esani-cloruro di metilene per dare il composto del titolo (266 mg, 30% di resa).

Passaggio 4: (*S*)-3-(1-Amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1*H*)-one sale di TFA (II-10).

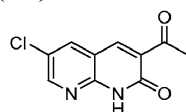


Ad una miscela di (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfonammide (1,1 g, 2,43 mmoli) in 1,4-diossano (6,6 mL), è stato aggiunto 1N HCl acquoso (6,6 mL) a temperatura ambiente. La risultante miscela è stata riscaldata a 120°C durante la notte. Dopo che TLC e MS mostravano completamento della reazione, i solventi sono stati rimossi su un evaporatore rotante e liofilizzati per fornire solido giallo. Il solido grezzo è stato purificato mediante cromatografia in fase inversa su un sistema cromatografico ISCO® (colonna C18: eluita con H₂O/MeCN/(0,1% CF₃CO₂H 0 fino a 100%) e le frazioni sono state monitorate mediante LCMS. Le frazioni pure sono state combinate e liofilizzate per dare il composto del titolo **II-10** (920 mg, 86% di resa) come sale di TFA. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,17 (s largo, 1 H), 8,62 (d, *J* = 4,95 Hz, 1 H), 8,09 (s largo, 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 (metodo 3): Rt 3,3 min, *m/z* 329,1 [M+H]⁺.

Esempio 13 -- Intermedio 11-11: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-one.

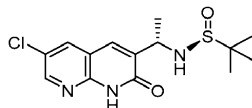


Passaggio 1: 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-one.



Una miscela di 2-ammino-5-cloronicotinaldeide (1 g, 6,39 mmoli) e 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-one (1,362 g, 9,58 mmoli) in xileni (10 mL) è stata riscaldata a riflusso per 3 ore, poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrato, e lavata con xileni due volte per dare 914 mg di 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-one (64,3% di resa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,68 (largo, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 2,48 (s, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 1,60 min, m/z 223,03[M+H]⁺.

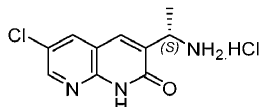
Passaggio 2: (S)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



Una miscela di tetraetossititanio (512 mg, 2,25 mmoli), (*R*)-2-metilpropan-2-solfinammide (163 mg, 1,35 mmoli) e 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-one (200 mg, 0,898 mmoli) in THF (15 mL) è stata riscaldata a 80°C durante la notte, poi raffreddata a temperatura ambiente. A questa miscela è stato aggiunto NaBH₄ (170 mg, 4,49 mmoli) e la miscela è stata lentamente riscaldata a temperatura ambiente durante la notte. MeOH è stato poi aggiunto per spegnere qualsiasi eccesso di NaBH₄, seguito dall'aggiunta di acqua. La miscela è stata filtrata per rimuovere i solidi, poi estratta con EtOAc due volte, seccata su Na₂SO₄, e concentrata. Il residuo è stato purificato su un sistema cromatografico Biotage® usando una colonna da 25 g di SiO₂ eluita su un gradiente (prima 20% fino a 100% EtOAc /Esani, poi 0-5% MeOH/DCM) per dare (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-

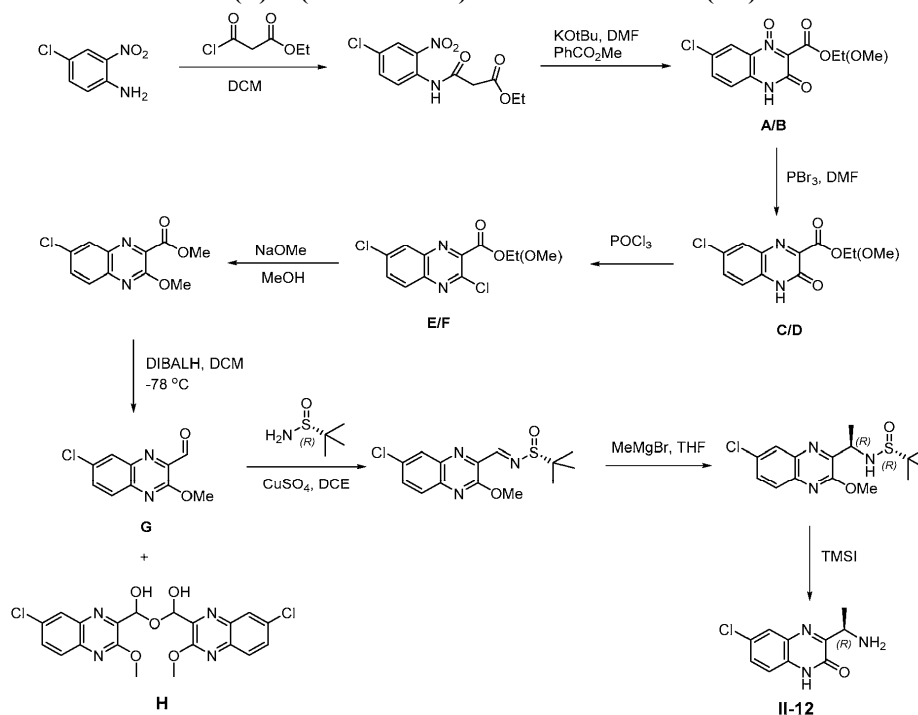
diclorochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (123 mg, 42% di resa). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,40 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 5,24(*d*, $J = 9,45$ Hz, 1 H), 4,42 (*m*, 3 H), 1,54 (*d*, $J = 6,93$ Hz, 3 H), 1,20 (s, 9H). LCMS (Metodo 1): Rt 2,07 min, m/z 328,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

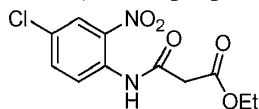
Passaggio 3: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-one (II-11).



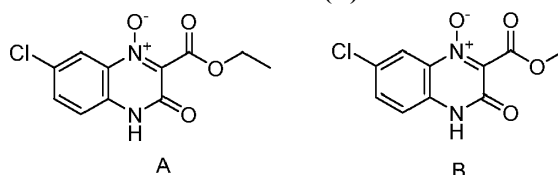
Ad una soluzione di ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (123 mg, 0,375 mmoli) in MeOH (5 mL) è stato aggiunto HCl (2 mL, 8,00 mmoli, 4M in 1,4-diossano). La miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente durante la notte. A questa miscela è stato aggiunto 6 mL di etere etilico e il risultante precipitato è stato filtrato, lavato con etere etilico (2 x), seccato e concentrato per dare (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-one, HCl (96 mg, 98% di resa). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,75 (s largo, 1 H), 8,60-8,35 (s, 1 H), 8,26 (largo, 1 H) 8,07 (s, 1 H), 4,40-4,50 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, $J = 6,78$ Hz, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 0,87 min, m/z 224,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 14 -- Intermedio II-12: (*R*)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1*H*)-one



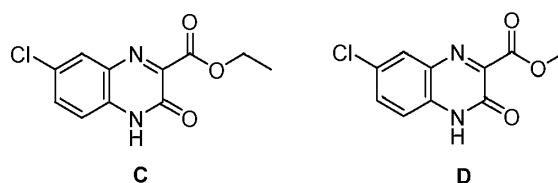
Passaggio 1: Etil 3-((4-cloro-2-nitrofenil)ammino)-3-ossopropanoato.

Ad una soluzione di 4-cloro-2-nitroanilina (42,3 g, 245 mmoli) in CH_2Cl_2 (1 L) è stato aggiunto etil 3-cloro-3-ossopropanoato (48 g, 319 mmoli) a gocce e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il risultante residuo è stato sciolto in una quantità minima di MTBE (200 mL) e esani (800 mL) che è stata aggiunta lentamente. Qualsiasi prodotto che precipitava dalla soluzione è stato filtrato e il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna ISCO® sistema cromatografico con eluizione a gradiente con esani/etilacetato per dare prodotto desiderato aggiuntivo. Il composto del titolo è stato ottenuto in 98% di resa (69,85 g).

Passaggio 2: 7-Cloro-2-(etossicarbonil)-3-osso-3,4-diidrochinossalina 1-ossido (A) e 7-Cloro-2-(metossicarbonil)-3-osso-3,4-diidrochinossalina 1-ossido (B).

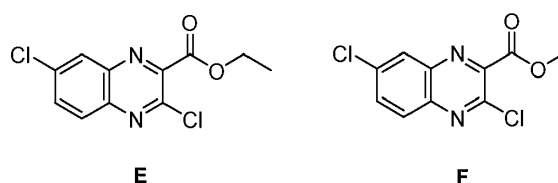
Ad una soluzione di etil 3-((4-cloro-2-nitrofenil)ammino)-3-ossopropanoato (68 g, 238 mmoli) e metil benzoato (150 mL) in DMF anidra (500 mL) a 0°C è stato aggiunto a gocce CO^tBu (1M soluzione in THF, 500 mL, 500 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 4 ore e poi spenta con soluzione acquosa satura di NH_4Cl . La miscela è stata estratta con CH_2Cl_2 (300 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia flash su SiO_2 e eluiti con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ per dare una miscela di **A/B** (42,54 g, 67% di resa, rapporto **A/B** 1:2) come un solido. Questo è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 3: Etil 7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-carbossilato (D) e metil 7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-carbossilato (C).



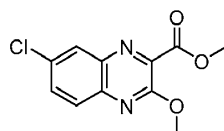
Ad una miscela di composti **A** e **B** (42,54 g, 159 mmoli) in DMF (200 mL) è stato aggiunto PBr_3 (85,9 g, 318 mmoli) a gocce a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore ed è stata poi spenta con ghiaccio acqua e estratta con CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia a flash usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) come eluente per dare **C/D** (36,6 g, 91% di resa) come un solido. Questo è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 4: Etil 3,7-diclorochinossalin-2-carbossilato (E) e metil 3,7-dicloro chinossalin-2-carbossilato (F).



Ad una miscela di composti **C/D** (36,6 g, 145 mmoli) in un pallone da 1 L è stato aggiunto POCl_3 (150 mL) in una porzione e la risultante miscela è stata tenuta a riflusso per 3 ore. La miscela è stata poi raffreddata a temperatura ambiente e cautamente spenta con soluzione acquosa di NaHCO_3 . La miscela è stata estratta con CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Lo strato organico combinato è stato seccato (Na_2SO_4), concentrato, e purificato mediante cromatografia flash su SiO_2 usando esano/etilacetato (9:1) come eluente per dare **E/F** (23,7 g, 61% di resa) come un solido. Questa miscela è stata usata nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

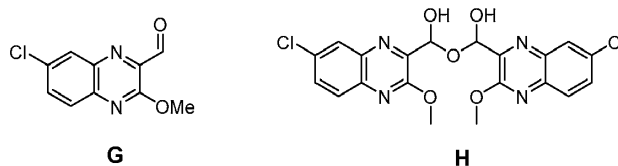
Passaggio 5: Metil 7-cloro-3-metossichinossalin-2-carbossilato.



Ad una miscela di composti **E/F** (22,11 g, 81,9 mmoli) in THF/MeOH (9:1, 300 mL) è stato aggiunto NaOMe (0,5 M, 360 mL) a gocce a 0°C . La risultante miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore e spenta

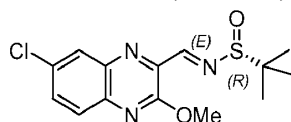
con NH_4Cl solido (20 g). Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e acqua è stata aggiunta (200 mL). La miscela è stata estratta con CH_2Cl_2 (150 mL x 3) e gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia flash su SiO_2 usando esani/etilacetato (9:1) come eluente per dare il composto del titolo (19,1 g, 88 % di resa) come un solido.

Passaggio 6: 7-Cloro-3-metossichinossalin-2-carbaldeide (G) e ossibis((7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)metanolo) (H).



A metil 7-cloro-3-metossichinossalin-2-carbossilato (5,3 g, 20 mmoli) in CH_2Cl_2 (250 mL) è stato aggiunto diisobutilalluminio idruro (1 M, 30 mL) a gocce a -78°C . La risultante miscela è stata agitata a -78°C per 3 ore ed è stata poi spenta con MeOH (a -78°C , 20 mL). Dopo agitazione per 0,5 ore, la miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente e potassio sodio L-tartrato soluzione acquosa (100 mL) è stato aggiunto. Lo strato organico è stato poi separato, e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia flash su SiO_2 usando esani/etilacetato (1:1) come eluente per dare **G** (1,02 g, 23 % di resa) e **H** (2,24 g, 50% di resa). La struttura di **H** è stata assegnata in base a MS e ^1H NMR.

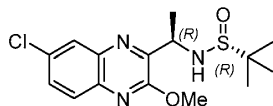
Passaggio 7: (R,E)-N-((7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfonamide.



Un composto **H** (2,24 g, 5,1 mmoli) in DCE (300 mL) a temperatura ambiente è stato aggiunto (*R*)-2-metilpropan-2-solfonamide (2,44 g, 20,1 mmoli) e CuSO_4 (4,85 g, 30,3 mmoli). La reazione è stata riscaldata a 60°C e agitata per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a temperatura ambiente e spenta con 50 mL di soluzione acquosa satura di NaHCO_3 . Dopo agitazione per 10 minuti, la miscela di reazione è stata filtrata attraverso un pannello di Celite®. Il filtrato è stato estratto con CH_2Cl_2 (50 mL x 3), seccato (Na_2SO_4),

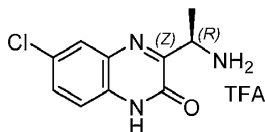
concentrato, e purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® usando esani/etilacetato come eluente per dare il composto del titolo (2,21 g, 67% di resa).

Passaggio 8: (R)-N-((R)-1-(7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



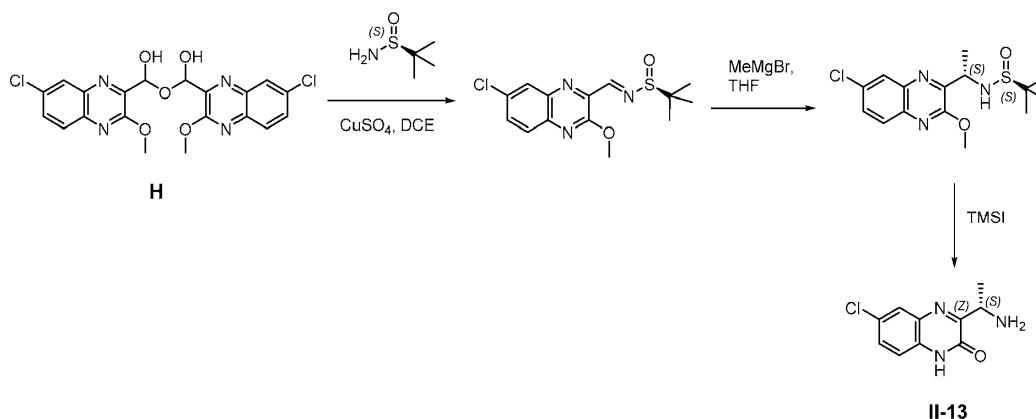
A (R,E)-N-((7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,21 g, 6,8 mmoli) in CH₂Cl₂ (150 mL) è stato aggiunto metil magnesio cloruro (MeMgCl) (3M in THF, 3,4 mL) a gocce a -78°C. La risultante miscela è stata agitata a -78°C per 2 ore ed è stata poi spenta con soluzione acquosa di NH₄Cl (20 mL). Dopo agitazione per 10 minuti, lo strato organico è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati, e purificati mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® usando esani/etilacetato come eluente per dare il composto del titolo (1,18 g, 51% di resa).

Passaggio 9: (R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1H)-one (II-12).

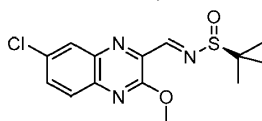


Al composto (R)-N-((R)-1-(7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (1,29 g, 3,46 mmoli) in CH₃CN (100 mL) è stato aggiunto iodotrimetilsilano (3,46 g, 17,3 mmoli) a gocce a 0°C. La miscela è stata poi tenuta a riflusso per 2 ore, raffreddata a temperatura ambiente, e spenta con MeOH (10 mL). Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, e il residuo è stato purificato mediante cromatografia in fase inversa C-18 su un sistema cromatografico ISCO® usando acqua (0,1% TFA)/CH₃CN (0,1% TFA) come eluente per dare il composto II-12 (1,22 g, 95% di resa) come un sale di TFA.

Esempio 15 -- Intermedio 11-13: (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1H)-one

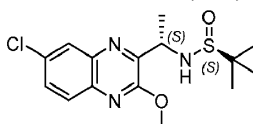


Passaggio 1: (S,E)-N-((7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide.



A composto **H** (2,31 g, 5,2 mmoli) in DCE (300 mL) a temperatura ambiente è stato aggiunto (*S*)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,52 g, 20,8 mmoli) e CuSO₄ (5,0 g, 31,2 mmoli). La risultante miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C e agitata per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a temperatura ambiente e spenta con 50 mL di soluzione acquosa saturata di NaHCO₃. Dopo agitazione per 10 minuti, la miscela è stata filtrata attraverso un pannello di Celite®. Il filtrato è stato estratto con CH₂Cl₂ (50 mL X 3), seccato (Na₂SO₄), concentrato, e purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® usando esani/etilacetato come eluente per dare il composto del titolo (2,62 g, 78% di resa).

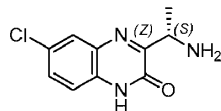
Passaggio 2: (S)-N-((S)-1-(7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide.



A composto (*S,E*)-*N*-((7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,62 g, 8,0 mmoli) in CH₂Cl₂ (150 mL) è stato aggiunto metil magnesio cloruro (MeMgCl) (3M in THF, 4,0 mL) a gocce a -78°C. La risultante miscela è stata agitata a -78°C per 2 ore ed è stata poi spenta con soluzione acquosa di NH₄Cl (20 mL). Dopo agitazione per 10 minuti, lo strato organico è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati, e

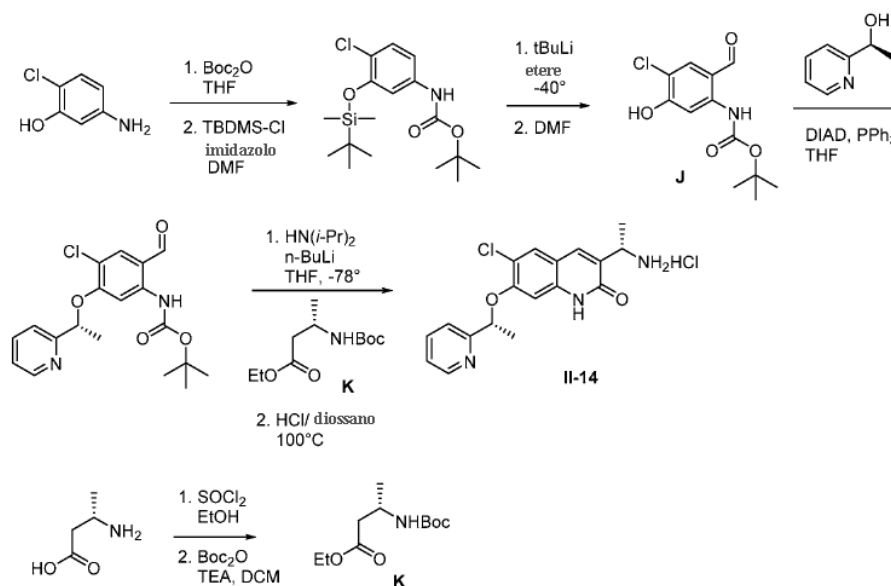
purificati mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico ISCO® usando esani/etilacetato come eluente per dare il composto del titolo (1,69 g, 62%).

Passaggio 14: (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1H)-one (II-13).

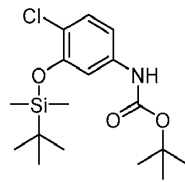


Al composto (S)-N-((S)-1-(7-cloro-3-metossichinossalin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (350 mg, 1,03 mmoli) in CH₃CN (40 mL) è stato aggiunto iodotrimetilsilano (1,03 g, 5,15 mmoli) a gocce a 0°C. La miscela è stata poi tenuta a riflusso per 2 ore. Dopo che è stata raffreddata a temperatura ambiente, la reazione è stata spenta con MeOH (2 mL). Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, e il residuo è stato purificato mediante cromatografia in fase inversa C-18 su un sistema cromatografico ISCO® usando acqua (0,1% TFA)/CH₃CN (0,1% TFA) come eluente per dare il composto del titolo (267 mg, 79% di resa) come un sale di TFA.

Esempio 16 -- Intermedio II-14: (3-((S)-1-amminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etossi)chinolin-2(1H)-one

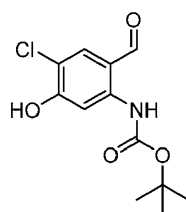


Passaggio 1: *terz*-butil (3-((*terz*-butildimetilsilil)ossi)-4-clorofenil)carbammato.



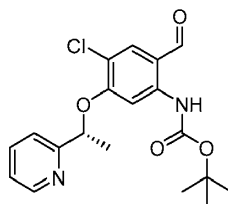
Una soluzione di 5-ammino-2-clorofenolo (10,00 g, 69,7 mmoli) in THF (350 mL) è stata trattata con di-*terz*-butil dicarbonato (20 mL, 86 mmoli) e agitata a refluxo durante la notte. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta per fornire un olio marrone. L'olio è stato poi sciolto in EtOAc (300 mL), lavato con acqua, NaHCO₃ acquoso saturo, e salamoia (300 mL ognuno), seccato (Na₂SO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire 21,01 g di *terz*-butil (4-cloro-3-idrossifenil)carbammato impuro come un olio marrone (LCMS: *m/z* 244 [M+H]⁺). Questo materiale è stato sciolto in DMF (130 mL) e raffreddato su un bagno di ghiaccio. Imidazolo (11,74 g, 172 mmoli) è stato poi aggiunto lentamente (in ~10 minuti). Una soluzione di TBDMS-Cl (14,98 g, 99 mmoli) in DMF (45 mL) è stata aggiunta (in ~2 minuti). Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, la soluzione è stata diluita con EtOAc (1L) e lavata con acqua (2 x 600 mL), NaHCO₃ acquoso semi-saturo (600 mL), NH₄Cl acquoso semi-saturo (600 mL), NaHCO₃ saturo (600 mL), e salamoia (600 mL). Lo strato organico è stato seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire 28,00 g di un solido marrone. Il campione è stato sciolto in EtOAc, gel di silice (33 g) è stato aggiunto, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato diviso in due lotti, ognuno dei quali è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC usando una colonna di gel di silice da 330 g eluita con 0 fino a 5% EtOAc in esani e con eluizione isocratica a 4,5% o 5% EtOAc quando il prodotto eluiva. Le frazioni di prodotto sono state raccolte e forniscono 21,76 g di *terz*-butil (3-((*terz*-butildimetilsililossi)-4-clorofenil)carbammato (21,76 g, 60,8 mmoli, 88% di resa) come un solido color pesca. 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 (Metodo 1): *m/z* 358 [M+H]⁺.

Passaggio 2: *terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-idrossifenil)carbammato (J).



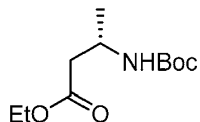
Un pallone a fondo sferico a 3 colli da 500 mL seccato in stufa è stato caricato con *terz-butil* (3-((*terz*-butildimetilsilil)ossi)-4-clorofenil)carbamato (10 g, 27,9 mmoli). Un imbuto per aggiunte seccato in stufa è stato collegato, e il sistema è stato irrorato con azoto. Etil etere (113 mL) è stato aggiunto tramite siringa. La soluzione gialla risultante è stata raffreddata su un bagno di acetonitrile/ghiaccio secco (fino a circa -40°C), *t*-BuLi (1,7 M in pentano, 40 mL, 68,0 mmoli) è stato poi aggiunto all'imbuto per aggiunte tramite cannula. La soluzione di *t*-BuLi è stata aggiunta a gocce alla soluzione eterea (in ~ 10 minuti), durante cui la soluzione eterea gradualmente diventava torbida con un precipitato. La miscela è stata agitata a circa -40°C per 2,5 ore, poi DMF (11 mL) è stato aggiunto a gocce tramite siringa (in ~ 10 minuti), durante cui i solidi ripassavano in soluzione. Il bagno di acetonitrile / ghiaccio secco è stato sostituito con un bagno di ghiaccio, e la soluzione gialla è stata agitata a 0°C per 1,75 ore. La reazione è stata poi spenta mediante aggiunta a gocce di acqua (25 mL), risultando nella formazione di un precipitato arancione. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e il campione è stato diluito con acqua (125 mL), risultando nella dissoluzione del precipitato. La miscela è stata agitata, e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato acidificato a pH $\sim 4-5$ con AcOH. Il risultante precipitato è stato estratto con EtOAc (200 mL), lavato con acqua (2 x 100 mL), seccato (Na_2SO_4), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire *terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-idrossifenil)carbamato come un solido giallo (4,79 g, 17,63 mmoli, 63% di resa). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,72 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 9,68 (s largo, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,91 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H). LCMS (Metodo 1): m/z 216 (M-56, perdita di *t*-Bu).

Passaggio 3: (*R*)-*terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etossi)fenil)carbamato.



Una miscela di (*S*)-1-(piridin-2-il)etanolo (454,3 mg, 3,69 mmoli), *terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-idrossifenil)carbammato (1 g, 3,68 mmoli) e trifetilfosfina (1,158 g, 4,42 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 100 mL sotto un'atmosfera di azoto, THF (40 mL) è stato aggiunto tramite siringa. La risultante soluzione gialla è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e poi DIAD (0,86 mL, 4,42 mmoli) è stato aggiunto a gocce. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, gel di silice è stato aggiunto e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il campione è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (usando una colonna da 50 g di gel di silice eluita con 0 fino a 13% EtOAc in esani) per fornire 473,7 mg di un solido bianco. LCMS e NMR sono coerenti con (*R*)-*terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etossi)fenil)carbammato contaminato con materiale di partenza fenolico (~5:1 di prodotto su materiale di partenza secondo NMR). Il materiale è stato usato per il seguente passaggio senza ulteriore purificazione. 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 (*d* largo, *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 (Metodo 1): *m/z* 377 [M+H]⁺.

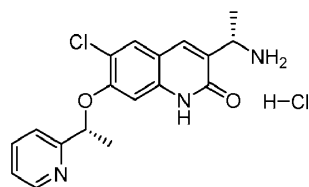
Passaggio 4: (*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)butanoato (K).



Una sospensione di acido (*S*)-3-amminobutanoico (6,25 g, 60,6 mmoli) in EtOH (27,5 mL) è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio. Tionile cloruro (7,5 mL, 103 mmoli) è stato poi aggiunto a gocce in 40 minuti, durante cui l'amminoacido passava in soluzione. Il bagno di ghiaccio è stato lasciato fondere, e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata evaporata a pressione ridotta, e il residuo è stato mescolato con altro EtOH (60 mL) e nuovamente evaporata a pressione ridotta per fornire un olio. L'olio è stato sciolto in DCM (55 mL) e raffreddato su un bagno di ghiaccio, TEA (25 mL, 179 mmoli) è stata aggiunta a gocce in 15 minuti con agitazione, risultando in una miscela lattiginosa. Di-*terz*-butil dicarbonato (17 mL, 73,2

mmoli) è stato poi aggiunto. Il bagno di ghiaccio è stato lasciato fondere, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per cinque giorni. La risultante miscela è stata filtrata attraverso Celite® 545 su un imbuto Buchner, e il pannello di filtrazione è stato lavato con DCM (50 mL). Il filtrato è stato lavato con acido citrico acquoso saturo (20 mL) e acqua (2 x 100 mL), seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire il composto del titolo come un olio limpido. ¹H NMR è coerente con (*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)butanoato (13,47 g, 58,2 mmoli, 96% di resa). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,95 (s largo, 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).

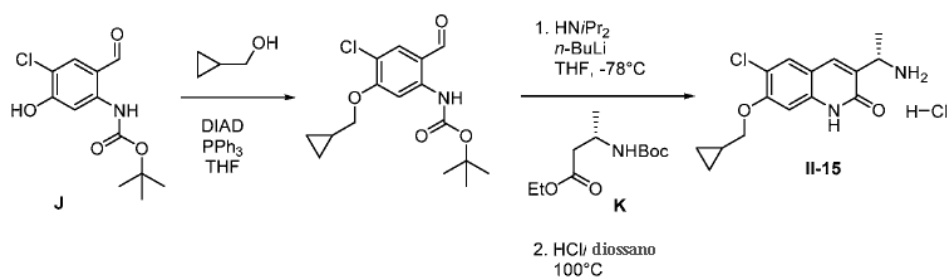
Passaggio 5 & 6: 3-((*S*)-1-amminoetil)-6-cloro-7-((*R*)-1-(piridin-2-il)etossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (11-14).



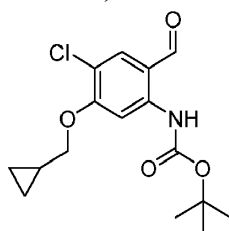
Un pallone a fondo sferico da 25 mL seccato in stufa e ancoretta di agitazione sono stati posti sotto un'atmosfera di azoto, THF (2,25 mL) e diisopropilammina (0,27 mL, 1,894 mmoli) sono stati poi aggiunti tramite siringa. La soluzione è stata raffreddata usando un bagno di ghiaccio secco/acetone (-78°C) e *n*-BuLi (1,6 M in esano, 1,15 mL, 1,84 mmoli) è stato aggiunto a gocce in 5 minuti. Dopo agitazione per 10 minuti, una soluzione di (*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)butanoato **K** (115,3 mg, 0,499 mmoli) in THF (0,5 mL) è stata aggiunta a gocce (in 5 minuti). La soluzione è stata agitata per 75 minuti a -78°C e poi una soluzione di (*R*)-*terz*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etossi)fenil)carbammato (188,7 mg, 0,501 mmoli) in THF (1,0 mL) è stata aggiunta a gocce tramite siringa. La reazione soluzione diventava gialla quando si aggiungeva l'aldeide. La reazione è stata agitata a -78°C per 13 minuti e poi spenta mediante l'aggiunta di soluzione di NH₄Cl acquoso saturo (2,5 mL). La miscela è stata ripartita tra EtOAc e acqua (10 mL ognuno). Lo strato organico è stato seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire una miscela impura di isomeri di (3*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)-2-((2-((*terz*-butossicarbonil)ammino)-5-cloro-4-((*R*)-1-(piridin-2-

il)etossi)fenil)(idrossi)metil) butanoato come un olio giallo (344,8 mg; LCMS: m/z +608 $[M+H]^+$). Il materiale grezzo (334 mg) è stato sciolto in 1,4-diossano (5 mL), trattato con 12M HCl acquoso (0,125 mL), e agitato a 110°C per 90 minuti, durante cui un materiale rosso precipitava. La miscela è stata lasciata raffreddare e il supernatante è stato decantato e scartato. Eptano (~4 mL) è stato aggiunto al precipitato rosso restante nel pallone tondo e poi evaporato a pressione ridotta per fornire 161,8 mg di un solido rosso. Il materiale è stato triturato con ⁱPrOH (5 mL) e il risultante precipitato è stato raccolto su un imbuto di Hirsch e lavato con ⁱPrOH (1 mL) e etere etilico (~20 mL) per fornire 3-((*S*)-1-amminoetil)-6-cloro-7-((*R*)-1-(piridin-2-il)etossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (104,2 mg, 0,274 mmoli, 55% di resa) come un solido rosso, impuro ma adatto per l'uso così com'era. ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*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 (Metodo 1): m/z 344 $[M+H]^+$.

Esempio 17 -- Intermedio 11-15: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)chinolin-2(1*H*)one



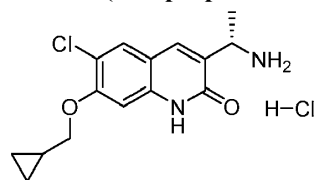
Passaggio 1: *tert*-butil (4-cloro-5-(ciclopropilmetossi)-2-formilfenil)carbammato.



Una miscela di ciclopropilmetanolo (0,145 mL, 1,838 mmoli), *tert*-butil (4-cloro-2-formil-5-idrossifenil)carbammato **J** (499,4 mg, 1,838 mmoli) e trifetilfosfina (579,4 mg, 2,209 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 100 mL sotto un'atmosfera di azoto e THF (20 mL) è stato poi aggiunto tramite

siringa. La risultante soluzione arancione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e DIAD (0,43 mL, 2,184 mmoli) è stato aggiunto a gocce. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. Una volta che LCMS indicava che la reazione era andata a completamento, gel di silice è stato aggiunto e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il campione è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC usando a 25 g di gel di silice colonna eluito con 0 fino a 3% EtOAc in esani per fornire *terz*-butil (4-cloro-5-(ciclopropilmetossi)-2-formilfenil)carbammato (410,6 mg, 1,260 mmoli, 68,6% di resa) come un solido giallastro. 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 (Metodo 1): *m/z* 270 (perdita di *t*-Bu).

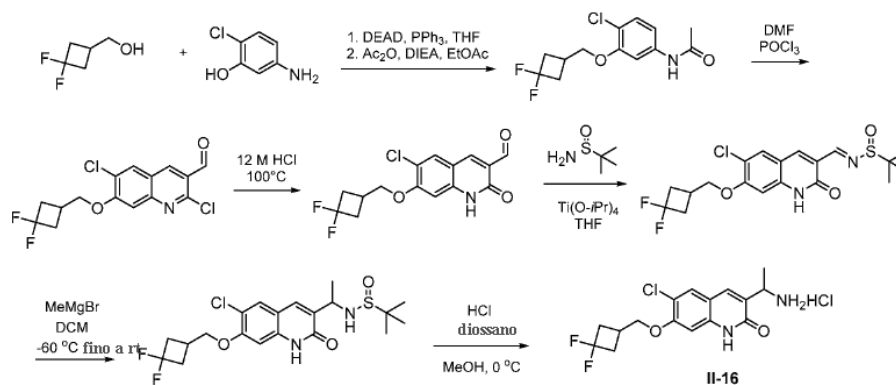
Passaggio 2 & 3: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (11-15).



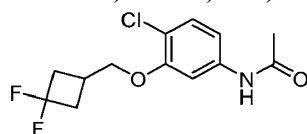
Un pallone a fondo sferico da 25 mL seccato in stufa e ancoretta di agitazione sono stati posti sotto un'atmosfera di azoto e THF (5,6 mL) e diisopropilammina (0,53 mL, 3,72 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa. La soluzione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/acetone (fino a -78°C) e *n*-BuLi (1,6 M in esano, 2,35 mL, 3,76 mmoli) è stato aggiunto a gocce in un periodo di 5 minuti. Dopo agitazione per 15 minuti, una soluzione di (*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)butanoato **K** (286 mg, 1,238 mmoli) in THF (1,25 mL) è stata aggiunta a gocce (in 5 minuti). La soluzione è stata agitata per 80 minuti a -78°C e una soluzione di *terz*-butil (4-cloro-5-(ciclopropilmetossi)-2-formilfenil)carbammato (403,2 mg, 1,238 mmoli) in THF (2,5 mL) è stato aggiunto a gocce tramite siringa. La reazione soluzione diventava gialla quando l'aldeide è stata aggiunta. La reazione è stata agitata a -78°C per 12 minuti e poi spenta mediante aggiunta di soluzione di NH₄Cl acquoso saturo (6 mL). La miscela è stata ripartita tra EtOAc e acqua (25 mL ognuno) e lo strato organico è stato seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire 724,5 g di un olio giallastro. Il materiale è stato sciolto in 1,4-diossano (12,5 mL), trattato con 12M HCl (acquoso; 0,32 mL), e agitata a 110°C per 70 minuti

durante cui la soluzione diventava densa con un precipitato rosa. Il campione è stato lasciato raffreddare e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta per fornire 1,13 g di un solido rosso fibroso. Il materiale è stato triturato con *i*-PrOH (15 mL) e il risultante precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner e lavato con *i*-PrOH (20 mL) e etere etilico (~60 mL) per fornire (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)chinolin-2(*1H*)-one cloridrato (146,1 mg, 0,444 mmoli, 36 % di resa) come un solido bianco carta. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,13 (s largo, 1 H), 8,21 (s largo, 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 (Metodo 1): *m/z* 293 [M+H]⁺.

Esempio 18 -- Intermedio 11-16: 3-(1-Amminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil) metossi)chinolin-2(*1H*)-one



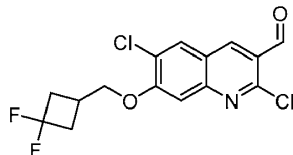
Passaggio 1: *N*-(4-Cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metossi)fenil)acetammide.



Una soluzione di 5-ammino-2-clorofenolo (3 g, 20,90 mmoli) (3,3-difluorociclobutil)metanolo (2,66 g, 21,78 mmoli) in THF (375 mL) è stata posta sotto un'atmosfera di azoto e trattato con DEAD (3,90 mL, 24,63 mmoli). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. Una volta che LCMS indicava un adeguato avanzamento della reazione, il gel di silice è stato aggiunto alla soluzione e evaporata a pressione ridotta. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC

(usando una colonna di 340 g di gel di silice eluita con 0 fino a 100% EtOAc in esani con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire 3,89 g del composto del titolo come un liquido marrone. LCMS era coerente con 4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metossi)anilina impura (m/z 248 $[M+H]^+$). Il campione è stato sciolto in EtOAc (80 mL) e trattato con DIEA (3,00 mL, 17,18 mmoli) e Ac₂O (1,60 mL, 16,96 mmoli). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La soluzione è stata poi lavata con acqua e salamoia (50 mL ognuno), seccata (Na₂SO₄), filtrato, e evaporata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (usando una colonna da 50 g di gel di silice, eluito con 0 fino a 50% EtOAc in esani con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire 3,16 g del composto del titolo come un olio marrone chiaro, che cristallizzava lentamente nel tempo. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con *N*-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metossi)fenil)acetammide (3,16 g, 10,91 mmoli, 52% di resa) Nello NMR un protone è oscurato dal segnale 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 (s largo, 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 (Metodo 1): m/z 290 $[M+H]^+$.

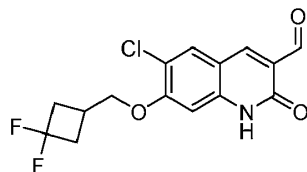
Passaggio 2: 2,6-Dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-3-carbaldeide.



Una provetta è stata tappata con un setto e posta sotto un'atmosfera di azoto, DMF (2,15 mL, 27,8 mmoli) è stato poi aggiunto tramite siringa e la risultante miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio. POCl₃ (8,40 mL, 90 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite siringa (10 minuti) durante cui un materiale bianco precipitava. La soluzione è stata poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente in 10 minuti e la miscela è stata trattata con *N*-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metossi)fenil)acetammide (2,44 g, 8,42 mmoli). La miscela è stata agitata a 80°C per due giorni. La risultante soluzione rossa densa è stata pipettata su ghiaccio, risultando in un precipitato giallo. Il precipitato è stato raccolto su un imbuto Buchner, lavato con acqua (~500 mL), e seccato per fornire 2,38 g del composto del titolo come un solido giallo chiaro. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con 2,6-

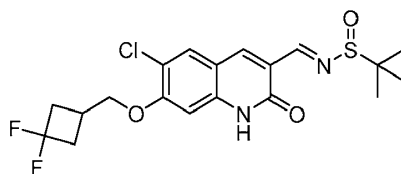
dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-3-carbaldeide (2,38 g, 6,88 mmoli, 82% di resa). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 10,31-10,36 (m, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,37 (d, $J = 4,69$ Hz, 2 H), 2,53-2,84 (m, 5 H). LCMS (Metodo 1): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 3: 6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide.



Una soluzione di 2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-3-carbaldeide (2,66 g, 7,68 mmoli) in HCl concentrato (75 mL) è stata agitata a 100°C per un giorno durante cui una crosta rossa si formava sulla superficie del pallone. La miscela è stata diluita con acqua (800 mL), risultando nella formazione di un precipitato rosso. La miscela è stata lasciata riposare a temperatura ambiente per 4 giorni. Il precipitato è stato poi raccolto su un imbuto Buchner, lavato con acqua (1 L), e seccato sotto vuoto a 50°C per fornire 2,16 g del composto del titolo come un solido rosso. LCMS e $^1\text{H NMR}$ sono coerenti con 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (2,16 g, 6,59 mmoli, 86% di resa). $^1\text{H NMR}$ (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 (Metodo 1): m/z +328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

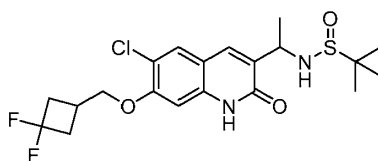
Passaggio 4: (E)-N-((6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinaammide.



Una miscela di 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (499,6 mg, 1,525 mmoli) e 2-metilpropan-2-solfinaammide (222,1 mg, 1,832 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 25 mL sotto un'atmosfera di azoto. THF (3,0 mL) e titanio (IV) isopropossido ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (0,90 mL, 3,07 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa, e la sospensione è stata agitata a temperatura ambiente durante la

notte. Una volta che LCMS indicava quasi completamento della reazione, la reazione è stata spenta mediante aggiunta a gocce di soluzione di NH₄Cl acquoso saturo (2 mL). Il materiale è stato poi triturato con EtOAc (100 mL) e il risultante precipitato è stato filtrato attraverso Celite®. Il pannello di filtrazione è stato lavato con EtOAc (50 mL), sonicato in EtOAc per 15 minuti e filtrato usando un imbuto di Buchner. I filtrati sono stati combinati e lavati con salamoia (100 mL), seccati (Na₂SO₄), filtrati, e evaporati a pressione ridotta per fornire 413 mg del composto del titolo come un solido giallo. LCMS e ¹H NMR sono coerenti con (E)-N-((6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinaammide (413 mg, 0,958 mmoli, 62,9% di resa). ¹H NMR (300 MHz, 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 (Metodo 1): *m/z* 431 [M+H]⁺.

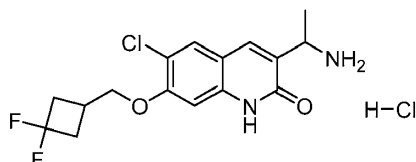
Passaggio 5: *N*-(1-(6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinaammide.



(*E*)-*N*-((6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metilene)-2-metilpropan-2-solfinaammide (411,3 mg, 0,955 mmoli) è stata posta in un pallone a fondo sferico da 100 mL sotto un'atmosfera di azoto. DCM (7,6 mL) è stato aggiunto, e la sospensione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/cloroformio (fino a circa -60°C). Metilmagnesio bromuro (MeMgBr, 3M in eter) (0,95 mL, 2,85 mmoli) è stato aggiunto a gocce. Il bagno freddo è stato poi lasciato riscaldare a temperatura ambiente durante la notte, risultando in una soluzione arancione. Una volta che LCMS indicava completamento della reazione, la soluzione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con acqua (5 mL), risultando in precipitazione. La miscela è stata diluita con EtOAc (100 mL) e lavata con acqua (100 mL). Gel di silice è stato aggiunto allo strato organico e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna su un sistema cromatografico Biotage® MPLC (eluìto con 0 fino a 5% MeOH in DCM con eluizione isocratica a 3,2% MeOH) per fornire 345,5 mg del composto del titolo come una schiuma marrone fragile.

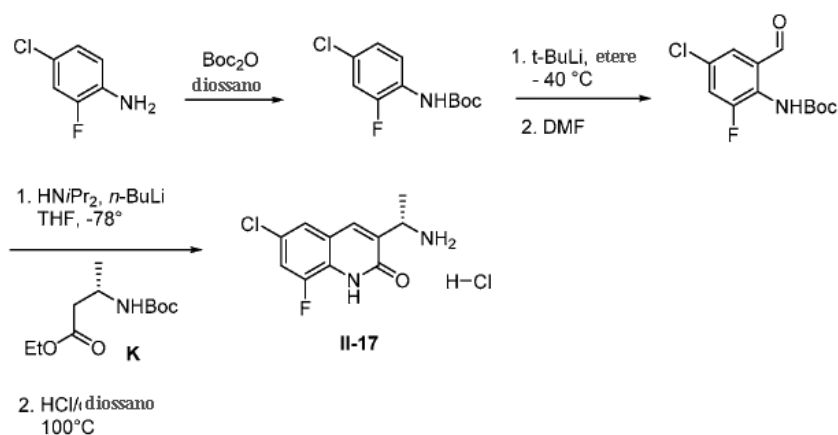
LCMS e ^1H NMR sono coerenti con *N*-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (345,5 mg, 0,773 mmoli, 81% di resa), NMR mostra una miscela ~1:1 di diastereomeri. LCMS (Metodo 1): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 6: 3-(1-Amminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-16).



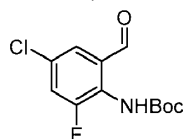
Una soluzione di *N*-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-solfinammide (342,7 mg, 0,767 mmoli) in MeOH (7,0 mL) è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio e trattata a gocce con 4M HCl in 1,4-diossano (4 mL). La soluzione è stata poi agitata per 25 minuti. I solventi sono stati evaporati a pressione ridotta a temperatura ambiente. Il residuo è stato triturato con 20 mL etere etilico e il risultante precipitato è stato raccolto su un imbuto di Hirsch e lavato con altro etere etilico per fornire 271,4 mg di un solido rosa. LCMS e ^1H NMR sono coerenti con 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-2(1*H*)-one cloridrato (271,4 mg, 0,716 mmoli, 93% di resa). ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- 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 (Metodo 1): m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 19 -- Intermedio 11-17: (S)-3-(1-Amminoetil)-6-cloro-8-fluorochinolin-2(1*H*)-one



Passaggio 1: *tert*-Butil (4-cloro-2-fluorofenil)carbammato.

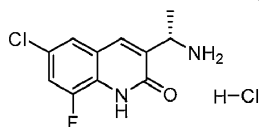
Una soluzione di 4-cloro-2-fluoroanilina (2 g, 13,74 mmoli) e di *tert*-butil dicarbonato (6,4 mL, 27,6 mmoli) in 1,4-diossano (50 mL) è stata agitata a refluxo per 2 giorni. Il solvente è stato poi evaporato. Il risultante olio è stato diluito con MeOH, acqua, e soluzione acquosa di idrossido di ammonio (10 mL ognuno) e vigorosamente agitato per 45 minuti. Lo strato organico inferiore è stato separato. Il materiale organico è stato diluito con EtOAc (50 mL), e lavato con acqua (50 mL), soluzione acquosa al 3,6% di HCl (2 x 50 mL), soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (50 mL), e poi nuovamente con acqua (2 x 50 mL). Lo strato organico è stato seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire *tert*-butil (4-cloro-2-fluorofenil)carbammato (3,0011 g, 12,22 mmoli, 89% di resa) come un liquido rossastro che solidificava nel tempo. 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 (Metodo 1): *m/z* 246 [M+H]⁺.

Passaggio 2: *tert*-Butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbammato.

Un pallone a fondo sferico da 500 mL a 3 colli seccato in stufa era dotato con un imbuto per aggiunte seccato in stufa e posto sotto un'atmosfera di azoto. *tert*-Butil (4-cloro-2-fluorofenil)carbammato (5,44 g, 22,14 mmoli) e etere etilico (91 mL) sono stati aggiunti tramite siringa. La soluzione limpida è stata raffreddata su un bagno di acetonitrile/ghiaccio secco (fino a circa -40°C). *tert*-Butillitio (1,7M in pentano, 33 mL, 22,14 mmoli) è stato aggiunto all'imbuto per aggiunte tramite cannula. La soluzione di *t*-BuLi è stata aggiunta a gocce alla soluzione eterea (in ~10 minuti), durante cui la soluzione eterea iniziava a diventare arancione. La soluzione è stata agitata a circa -40°C per 2 ore, durante cui diventava progressivamente più arancione. DMF (8,7 mL, 112 mmoli) è stato aggiunto a gocce (in ~10 minuti), risultando in precipitazione di un solido giallo. Il bagno di MeCN/ghiaccio secco è stato sostituito con un bagno di ghiaccio e la miscela è stata agitata per altre 2 ore. La reazione è stata poi

spenta mediante aggiunta a gocce di acqua (20 mL), risultando in una miscela marrone e il bagno di ghiaccio è stato rimosso. La miscela è stata diluita con EtOAc (100 mL), lavata con acqua (2 x 100 mL), seccata (Na₂SO₄), filtrata, e evaporata a pressione ridotta per fornire 5,45 g di un solido nero oleoso. Il materiale è stato triturato con esani (50 mL), raccolto su un imbuto Buchner e lavato con altri esani per fornire 2,73 g *terz*-butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbammato come una polvere gialla. Il filtrato è stato evaporato a pressione ridotta, il residuo è stato triturato in esani (~15 mL), e il risultante solido giallo è stato raccolto su un imbuto di Hirsch per fornire una seconda raccolta del composto del titolo (0,66 g). Sono stati recuperati in totale 3,39 g (12,4 mmoli, 56% di resa) di *terz*-butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbammato. ¹H NMR (300 MHz, 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 (Metodo 1): *m/z* 296 [M+Na].

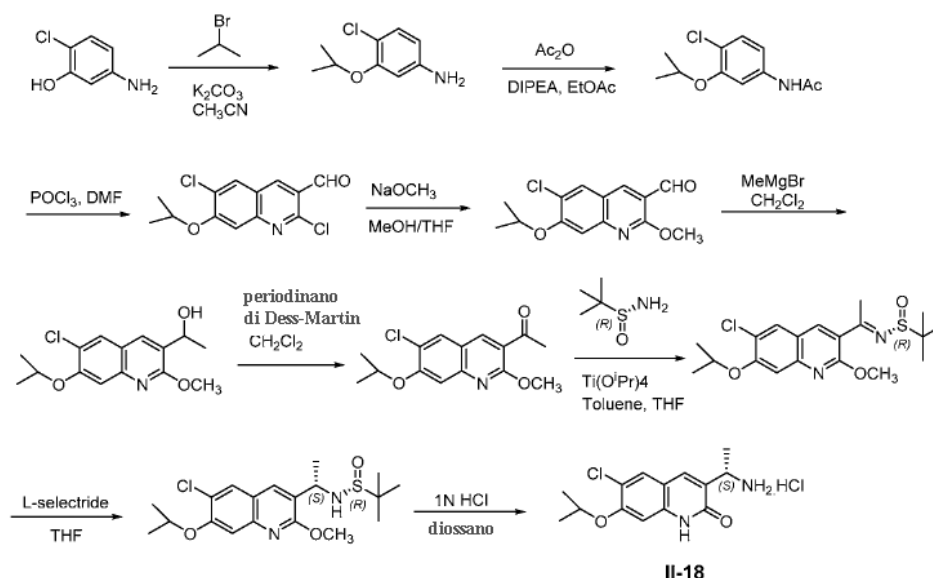
Passaggi 3 & 4: (*S*)-3-(1-Amminoetil)-6-cloro-8-fluorochinolin-2(1*H*)-one cloridrato (II-17).



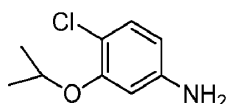
Un pallone a fondo sferico da 200 mL seccato in stufa e ancoretta di agitazione sono stati posti sotto un'atmosfera di azoto, THF (17 mL) e diisopropilammina (1,59 mL, 11,16 mmoli) sono stati aggiunti tramite siringa. La risultante soluzione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio secco/acetone (fino a circa -78°C) e poi *n*-butillitio (1,6M in esano, 7,1 mL, 11,36 mmoli) è stato aggiunto a gocce in un periodo di 5 minuti. Dopo agitazione per 15 minuti, una soluzione di (*S*)-etil 3-((*terz*-butossicarbonil)ammino)butanoato **K** (860,7 mg, 3,72 mmoli) in THF (3,75 mL) è stata aggiunta a gocce in 5 minuti. La soluzione è stata agitata per 80 minuti a -78°C, e una soluzione di *terz*-butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbammato (1016,4 mg, 3,71 mmoli) in THF (7,5 mL) è stata poi aggiunta a gocce tramite siringa. La reazione è stata agitata a -78°C per altri 22 minuti e poi spenta mediante aggiunta di soluzione di NH₄Cl acquoso saturo (17 mL). La miscela è stata ripartita tra EtOAc e acqua (100 mL ognuno). Lo strato organico è stato seccato (MgSO₄), filtrato, e evaporato a pressione ridotta per fornire 1,88 g del composto del titolo come una gomma arancione. Il materiale è stato sciolto in 1,4-diossano (38 mL), trattato con 12M HCl acquoso (0,96 mL), e agitato a 110°C per 50 minuti. Il campione è stato poi lasciato

raffreddare. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta per fornire 1,24 g di un solido rosso. Il materiale è stato triturato in IPA (25 mL), raccolto su un imbuto di Hirsch e lavato in sequenza con IPA (5 mL) e etere etilico (~20 mL) per fornire (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-8-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato (370,4 mg, 1,337 mmoli, 36% di resa) come un solido rosso. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 8,33 (s largo, 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 H). LCMS (Metodo 1): *m/z*241 [M+H]⁺.

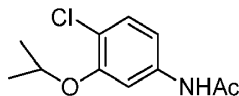
Esempio 20 -- Intermedio 11-18: (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-isopropossi chinolin-2(1H)-one



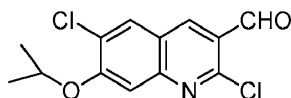
Passaggio 1: 4-Cloro-3-isoprossianilina



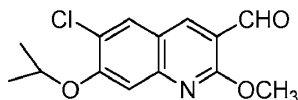
Una miscela di 5-ammino-2-clorofenolo (20 g, 139 mmoli) e 2-bromopropano (26 mL, 278 mmoli) e K₂CO₃ (38,4 g, 278 mmoli) in CH₃CN (300 mL) è stata tenuta a riflusso per 24 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e il solido è stato lavato con etilacetato (150 mL). Il filtrato è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante ISCO (SiO₂: Es/EtOAc 0 fino a 40%) per dare il composto del titolo, 4-Cloro-3-isoprossianilina (22,6 g, 87%).

Passaggio 2: *N*-(4-Cloro-3-isopropossifenil)acetammide

Ad una miscela di 4-cloro-3-isopropossianilina (22,5 g, 121 mmoli) in CH₂Cl₂ (200 mL) è stato aggiunto DIPEA (42 mL, 242 mmoli) seguito da anidride acetica (17 mL, 181 mmoli). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h. Al completamento della reazione, acqua (100 mL) è stata aggiunta e agitata per 10 minuti. Lo strato organico è stato separato, lavato con 1N HCl (aq, 200 mL), salamoia (150 mL) e seccato su Na₂SO₄ anidro. La soluzione è stata filtrata e concentrata. Il residuo grezzo è stato ricristallizzato da CH₂Cl₂/esani per dare composto desiderato *N*-(4-Cloro-3-isopropossifenil)acetammide (19,6 g, 71%).

Passaggio 3: 2,6-Dicloro-7-isopropossichinolin-3-carbaldeide

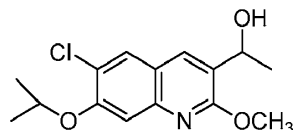
DMF (15 mL, 193,6 mmoli) è stato aggiunto a una provetta sigillata da 350 mL e raffreddata a 0°C. A questa soluzione è stato aggiunto ossicloruro di fosforo (60,1 mL, 645,6 mmoli) a gocce durante 40-50 min. La miscela risultante è stata portata a temperatura ambiente seguita da aggiunta di *N*-(4-cloro-3-isopropossifenil)acetammide (14,7 g, 64,5 mmoli) in porzioni e riscaldata a 80°C durante la notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e cautamente versata su ghiaccio macinato. Il precipitato giallo è stato filtrato, lavato con acqua e seccato su P₂O₅ durante la notte per dare 2,6-Dicloro-7-isopropossichinolin-3-carbaldeide come solido giallo (17,5 g, 95%).

Passaggio 4: 6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-carbaldeide

A 2,6-dicloro-7-isopropossichinolin-3-carbaldeide (5,8 g, 20,4 mmoli) in un co-solvente di MeOH:THF (1:1, 100 mL) è stato aggiunto NaOMe (2,2 g, 40,8 mmoli) in porzioni a rt. La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento a rt, la reazione è stata spenta con soluzione acquosa di NH₄Cl (20 mL). La miscela è stata estratta con EtOAc (25 mL x 3). Lo strato organico combinato è stato seccato (Na₂SO₄),

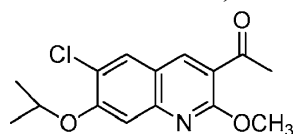
concentrato e purificato mediante cromatografia a flash con Esano/EA (3:1) per dare 6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-carbaldeide (5,07 g, 89%) come un solido giallo.

Passaggio 5: 1-(6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanolo



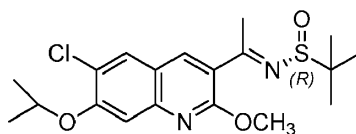
A 6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-carbaldeide (5,07 g, 18,17 mmoli) in THF (100 mL) a -78°C è stata aggiunta una soluzione di MeMgCl in THF (3 M, 9,1 mL, 27,2 mmoli) a gocce. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente (rt) per 3 h e poi spenta con soluzione acquosa di NH_4Cl (50 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (25 mL X 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati, e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esano/EA (3:1) per dare composto 1-(6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanolo (4,06 g, 76%).

Passaggio 6: 1-(6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanone



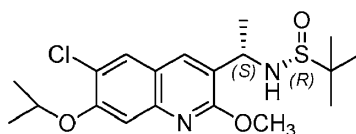
A 1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanolo (4,06 g, 13,8 mmoli) in CH_2Cl_2 (50 mL) a rt è stato aggiunto DMP (7,0 g, 16,5 mmoli) in porzioni. La reazione è stata agitata a rt per 2 h, e poi è stata spenta con una soluzione acquosa di NaHCO_3 e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Dopo agitazione per 15 min, entrambi gli strati diventavano limpidi. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (30 mL X 2). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esano/EA (4:1) per dare 1-(6-Cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanone (3,67 g, 72%) come un solido bianco.

Passaggio 7: (R,E)-N-(1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etilidene)-2-metil propan-2-solfonammide



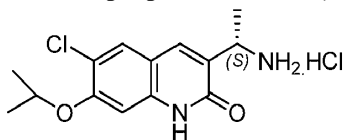
A 1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etanone (3,67 g, 12,5 mmoli) in THF/toluene (20 mL : 400 mL) a rt è stato aggiunto (*R*)-2-metilpropan-2-solfinammide (3,03 g, 25 mmoli,) e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11 mL, 37,5 mmoli,). La reazione è stata tenuta a riflusso con un apparato di Dean-Stark. Dopo che la reazione è stata tenuta a riflusso per 4 h e 150 mL di solvente sono stati rimossi, la reazione è stata raffreddata a rt. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, e 50 mL di EtOAc è stato aggiunto al residuo, seguito da aggiunta di 20 mL di soluzione acquosa satura di NaHCO_3 . Dopo agitazione per 10 min, il solido è stato rimosso attraverso un pannello di celite. Il filtrato è stato estratto con EtOAc (200 mL X 2), seccato (Na_2SO_4), concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice con esano/EA (1:1) per dare il composto del titolo (4,32 g, 87%).

Passaggio 8: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfinammide



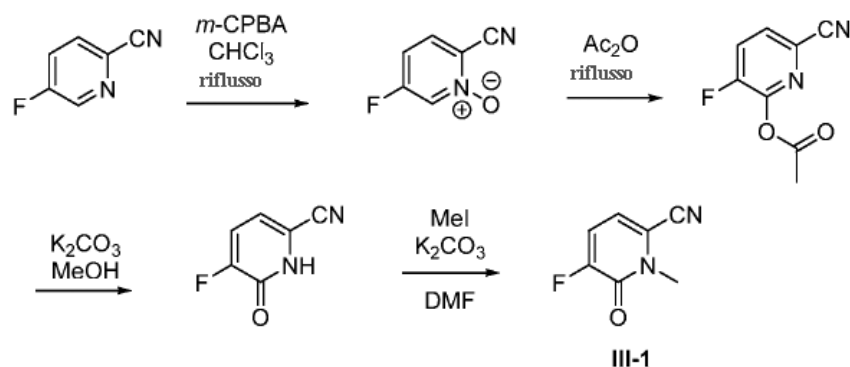
A (*R,E*)-*N*-(1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etilidene)-2-metil propan-2-solfinammide (4,32 g, 10,9 mmoli) in THF (100 mL) a -78°C , è stato aggiunto 1 M L-selectride (14,2 mL, 14,2 mmoli) in THF a gocce. La miscela di reazione è stata riscaldata a rt e agitata per 3 h. La reazione è stata spenta con NH_4Cl saturo acquoso (30 mL) soluzione e poi estratta con EtOAc (20 mL X 3). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice con esano/EA (1:1) per dare il composto desiderato (3,58 g, 82%).

Passaggio 9: (*S*)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-isopropossichinolin-2(1*H*)-one sale cloridrato (II-18).

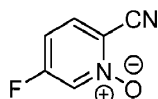


A (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-cloro-7-isopropossi-2-metossichinolin-3-il)etil)-2-metil propan-2-solfammide (3,58 g, 8,99 mmoli) in diossano (50 mL) è stato aggiunto 2 N HCl (50 mL) a rt. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3 h. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato seccato sotto vuoto per dare **II-18** grezzo, che è stato inoltre purificato mediante triturazione (CH₂Cl₂/MeOH/esano) per dare composto **II-18** puro (2,44 g, 86%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,10 (s, 1H), 8,29 (largo, s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 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 (Metodo 3, APCI): RT = 8,06 min, *m/z* = 281,1 [M+H]⁺.

Esempio 21 -- Intermedio III-1: 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile



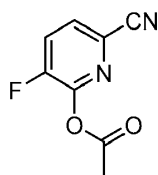
Passaggio 1: 2-ciano-5-fluoropiridina 1-ossido.



Una soluzione di 5-fluoropicolonitrile (7,27 g, 59,5 mmoli) in CHCl₃(60 mL) è stata aggiunta a gocce mediante imbuto per aggiunte ad una soluzione di *m*-CPBA (<77%, 22,00 g, 98 mmoli) in CHCl₃ 160 mL). La soluzione è stata agitata a riflusso 4 giorni, dopo di che LCMS mostrava ~85% di conversione. Il campione è stato lasciato raffreddare, poi sodio solfito (12,4 g, 98 mmoli) è stato aggiunto e il campione è stato agitato a temperatura ambiente tre ore, durante cui la soluzione diventava densa con un precipitato bianco. Il campione è stato diluito con DCM (300 mL) e filtrato su un imbuto Buchner, e il pannello di filtrazione è stato lavato con DCM (~400 mL). Un materiale bianco precipitava nel filtrato. La miscela di filtrato è stata lavata con NaHCO₃ acquoso saturo (400 mL), durante cui i solidi passavano in soluzione. Lo strato organico è stato lavato con acqua

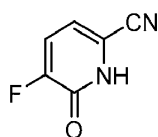
(300 mL), poi seccato (MgSO_4) e filtrato. Gel di silice è stato aggiunto e la miscela è stata evaporata a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna da 340 g di gel di silice) con 0 fino a 100% EtOAc in esani, con eluizione isocratica quando venivano fuori i picchi per fornire 2-ciano-5-fluoropiridina 1-ossido (4,28 g, 31,0 mmoli, 52 % di resa) come un solido bianco. $^1\text{H NMR}$ (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 (Metodo 1): Rt 0,57 min., m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 2: 6-ciano-3-fluoropiridin-2-il acetato



Una soluzione di 2-ciano-5-fluoropiridina 1-ossido (4,28 g, 31,0 mmoli) in anidride acetica (40 ml, 424 mmoli) è stata riscaldata a riflusso (bagno a 150°C) tre giorni, durante cui la soluzione limpida diventava scura. Il campione è stato concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in MeOH (30 mL) e agitato per 1 ora. Gel di silice è stato aggiunto e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna da 100 g di gel di silice) con 0 fino a 23% EtOAc in esani per fornire 6-ciano-3-fluoropiridin-2-il acetato (3,32 g, 18,43 mmoli, 60 % di resa) come un liquido trasparente che solidificava per raffreddamento. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CLOROFORMIO-}d$): δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 1,54 min., m/z 138,8 (perdita di acetato) .

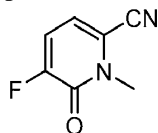
Passaggio 3: 5-fluoro-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile.



Una soluzione di 6-ciano-3-fluoropiridin-2-il acetato (3,32 g, 18,43 mmoli) in MeOH (40 ml) è stata trattata con potassio carbonato (5,10 g, 36,9 mmoli) e agitata a temperatura ambiente per quattro ore. LCMS a 2 ore mostrava che la reazione era andata a completamento. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in acqua (100 mL) e acidificato a $\text{pH} \leq 1$ con 1M HCl. La soluzione è stata estratta con EtOAc

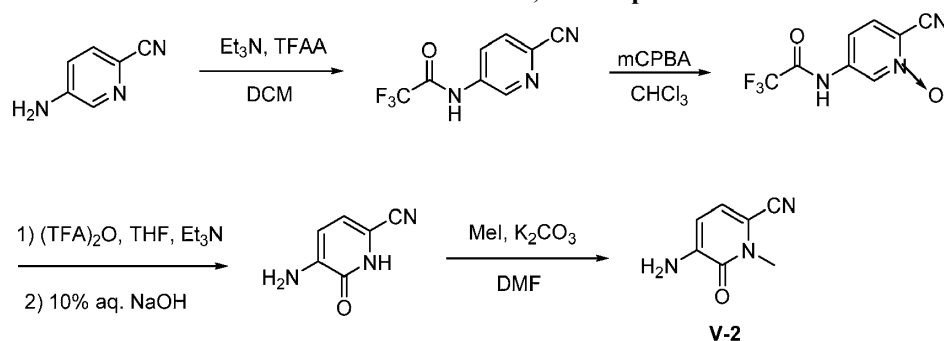
(3x100 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4), filtrati, e evaporati a pressione ridotta per fornire 5-fluoro-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (2,34 g, 16,94 mmoli, 92 % di resa) come un solido bianco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,92 (s largo, 1 H), 7,73 (s largo, 1 H), 7,43 (s largo, 1 H). LCMS (Metodo 1): Rt 0,70 min., m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passaggio 4: 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (III-1)



Una miscela di 5-fluoro-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (2,31 g, 16,73 mmoli) e potassio carbonato (4,86 g, 35,2 mmoli) in un pallone tondo da 200 mL è stata trattata con DMF (46 ml) e agitata 15 minuti. MeI (1,2 ml, 19,19 mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente 45 minuti. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato mescolato con acqua (150 mL) e estratto con DCM (2x150 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati (MgSO_4), filtrati, trattati con gel di silice, e evaporati a pressione ridotta, poi evaporati ancora a 60°C sotto alto vuoto. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC con 0 fino a 35% EtOAc in esani, con eluizione isocratica a 16% EtOAc e 35% EtOAc mentre i picchi eluivano. Il picco che eluiva con 16% EtOAc era materiale O-metilato ed è stato scartato. Il picco che eluiva con 35% EtOAc forniva il composto del titolo **III-1** (1,70 g, 11,17 mmoli, 67 % di resa) come un solido. $^1\text{H NMR}$ (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 (Metodo 1): Rt 0,94 min., m/z 152,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 22 -- Intermedio V-2: 5-ammino-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile



Passaggio 1: N-(6-Cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide.

Una soluzione di 5-amminopicolinonitrile (5,50 g, 46 mmoli, 1 eq.) in 300 mL DCM è stata raffreddata a 0°C, e poi trattata con TEA (20 mL, 144 mmoli, 3,1 eq.) seguita da aggiunta a gocce di anidride trifluoroacetica (20 mL, 144 mmoli, 3,1 eq.). Dopo agitazione durante la notte a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata versata su ghiaccio, e estratta con DCM. Purificazione mediante passaggio in un tappo di gel di silice (esano/EtOAc, 75/25) forniva N-(6-Cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide (7,24 g, 73%) come un solido bianco, TLC: Esano/EtOAc, 8/2.

Passaggio 2: N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide-N-ossido.

Una soluzione di N-(6-Cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide (7,24 g, 33,7 mmoli, 1 eq.) in 270 mL CHCl₃ è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio, poi trattata a gocce con una soluzione di mCPBA (7,68 g, 39 mmoli, 1,15 eq.) in 65 mL CHCl₃. La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 24 ore e poi versata in H₂O. Dopo agitazione con 10% NaHSO₃ acquoso e NaHCO₃, il solido è stato raccolto e risciacquato con H₂O, poi CHCl₃. Questo forniva 1,86 g (24%) del composto del titolo come un solido bianco. N-(6-Cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide non reagita (4,70 g, 65%) è stata recuperata mediante estrazione del filtrato, e purificazione mediante cromatografia su gel di silice (esano/EtOAc, 75/25).

Passaggio 3: 5-Ammino-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile.

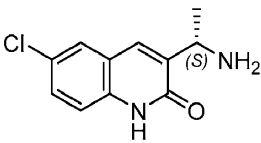
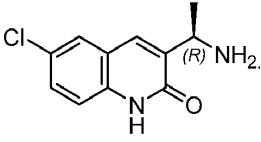
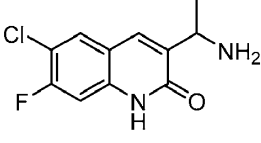
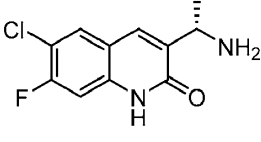
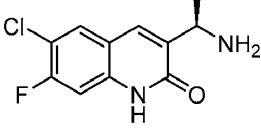
Una sospensione di N-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetammide-N-ossido (0,81 g, 3,5 mmoli, 1 eq.) in 10,5 mL THF è stata trattata con TEA (0,75 mL, 5,3 mmoli, 1,5 eq.) seguita da aggiunta a gocce di anidride trifluoroacetica (1,74 mL, 12,5 mmoli, 3,5 eq.). Dopo agitazione durante la notte a temperatura ambiente, scaglie di ghiaccio e 12 mL 10% NaOH sono stati aggiunti. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela di reazione è stata acidificata a pH ~ 4 con HOAc e il solido precipitato è stato raccolto, fornendo 0,31 g di 5-Ammino-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (64%) come un solido beige. TLC: DCM/MeOH, 97/3.

Passaggio 4: 5-Ammino-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (V-2).

Una soluzione di 5-Ammino-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (500mg, 3,7 mmoli, 1 eq.) in 18 mL DMF è stata trattata con K₂CO₃ anidro (1,0 g, 7,26 mmoli, 2 eq.) e CH₃I (0,175 mL, 4,0 mmoli, 1,1 eq.) e agitata a

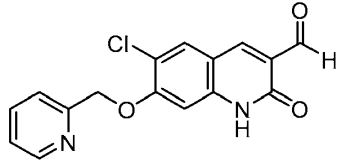
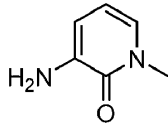
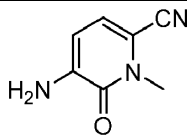
temperatura ambiente per 1,5 h. Alla miscela di reazione è stata aggiunta acqua seguita da estrazione con EtOAc (2x), gli estratti sono stati seccati (Na_2SO_4) e evaporati per fornire un solido fulvo. Analisi del prodotto grezzo per NMR indicava un rapporto di $\sim 8/2$ di prodotto desiderato contro l'isomero O-metilato. Triturazione del solido con Et_2O forniva 160 mg del prodotto desiderato (29%). Purificazione dei lavaggi di Et_2O con cromatografia preparativa C18 ISCO forniva altri 82 mg del composto del titolo **V-1** come sale di TFA (15%). TLC: Esano/EtOAc, 1/1. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ : 6,94 (d, $J = 7,68$), 6,42 (s largo, 2H), 6,33 (d, $J = 7,68$), 3,55 (s, 3H), LC/MS (Metodi 3): Rt 3,0 min., m/z 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabella 1: Gli intermedi elencati in tabella 1 sono stati preparati usando i metodi descritti sopra o ottenuti da fonti commerciali.

Intermedio N.	Nomi chimici	Struttura
II-1	(S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one	
II-2	(R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one	
II-3	3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one	
II-4	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one	
II-5	(R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluorochinolin-2(1H)-one	

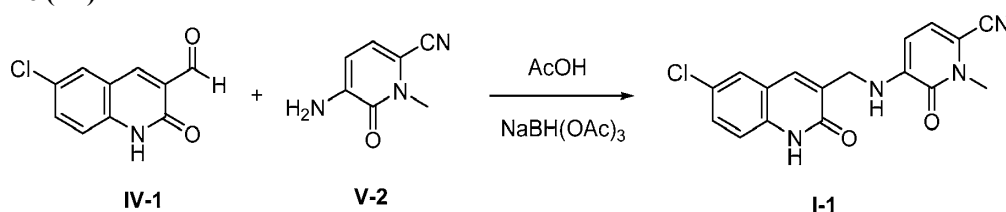
Intermedio N.	Nomi chimici	Struttura
II-6	3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one	
II-7	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one	
II-8	(R)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one	
II-9	3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1H)-one	
II-10	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetossi)chinolin-2(1H)-one	
II-11	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-one	
II-12	(R)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1 H)-one	
II-13	(S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinossalin-2(1H)-one	

Intermedio N.	Nomi chimici	Struttura
II-14	(3-((S)-1-amminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etossi)chinolin-2(1H)-one	
II-15	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)chinolin-2(1H)-one	
II-16	3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-2(1H)-one	
II-17	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-8-fluorochinolin-2(1H)-one	
II-18	(S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-isopropossichinolin-2(1H)-one	
III -1	5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile	
III-2	3-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-one	
IV-1	6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide	
IV-2	6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide	

Intermedio N.	Nomi chimici	Struttura
IV-3	6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide	
V-1	3-ammino-1-metilpiridin-2(1H)-one	
V-2	5-ammino-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile	

Nota: Tutte le ammine sono sali cloridrato, eccetto II-5a che è sale di TFA

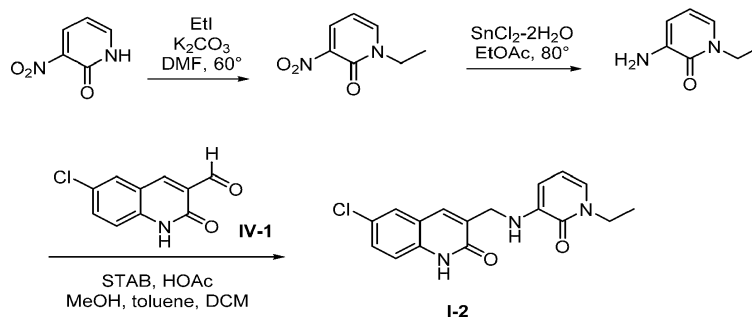
Esempio 23 - 5-(((6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-1)



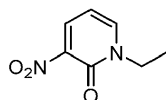
A un pallone a fondo sferico da 100 mL è stata aggiunta 6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide **IV-1** (69,6 mg, 0,335 mmoli), 5-ammino-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **V-2** (50 mg, 0,335 mmoli) e acido acetico (0,096 ml, 1,676 mmoli) in DCM (10 ml). Infine sodio triacetossiboroidruo (107 mg, 0,503 mmoli) è stato caricato e agitato vigorosamente a temperatura ambiente sotto corrente di N₂ durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (60 mL), poi lavata con NaHCO₃ saturo, acqua (x2) e salamoia. L'estratto organico è stato seccato in Na₂SO₄, filtrato e concentrato per ottenere un grezzo, che è stato purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa su Gilson per ottenere una miscela di prodotto e sotto-prodotto incognito (~32 mg, 28% di resa, 81% di purezza HPLC). La miscela è stata sottoposta ad una seconda purificazione per HPLC per dare un prodotto desiderato puro (4 mg, 3,5% di resa). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,56 (s largo, 1 H), 7,45 (d largo, *J*=11,43 Hz, 2 H), 7,36 (d largo, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,12 -

7,20 (m, 1 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,00 (d largo, $J=7,92$ Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,31 (s largo, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 2,37 min, m/z 340,97 $[M+H]^+$.

Esempio 24 - 6-cloro-3-((1-etil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-ilammino)metil)chinolin-2(1H)-one (1-2)

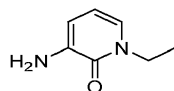


Passaggio 1: 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-one.



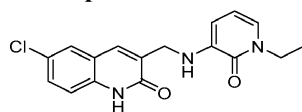
Una miscela di 3-nitropiridin-2(1H)-one (1,00 g, 7,14 mmoli) e K_2CO_3 (3,00 g, 21,71 mmoli) in DMF (30 ml) è stata trattata con etil ioduro (0,60 ml, 7,42 mmoli) e agitata a 50°C durante la notte. LCMS indicava una miscela 4:1 di prodotto e materiale di partenza. Altro etil ioduro (0,25 mL) è stato aggiunto e la reazione è stata agitata a 60°C per cinque ore. La miscela gialla è stata diluita con acqua (100 mL) e estratta con EtOAc (3x100 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati ($MgSO_4$), filtrati, e evaporati a pressione ridotta per fornire 1,08 g di solido giallo. Il materiale è stato sciolto in alcuni mL di DCM e cromatografato con Biotage MPLC (colonna da 25 g di gel di silice, 0 fino a 10% MeOH in DCM, con eluizione isocratica a 3% MeOH) per fornire 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-one (898,9 mg, 5,35 mmoli, 74,9 % di resa) come un solido giallo. 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 (Metodo 1): Rt 0,96 min., m/z 169,0 $[M+H]^+$.

Passaggio 2: 3-ammino-1-etilpiridin-2(1H)-one



Una soluzione di 1-etil-3-nitropiridin-2(1H)-one (891,2 mg, 5,30 mmoli) e stagno (II) cloruro diidrato (5,03 g, 22,29 mmoli) in EtOAc (30 ml) in un pallone tondo da 200 mL è stata agitata a 80°C per due ore; LCMS a 1,5 ore mostrava che la reazione era arrivata totalmente a completamento. La soluzione è stata lasciata raffreddare ed è stata diluita con EtOAc (50 mL), poi NaHCO₃ (8 g) è stato aggiunto in piccole porzioni e la miscela è stata agitata 20 minuti, dopo di che si è verificata una piccola effervescenza e la miscela era ancora fortemente acida (pH ~1). Acqua (50 mL) è stata aggiunta in porzioni con agitazione vigorosa, dapprima magnetica e poi a mano mentre si formava un precipitato, risultando in una miscela blu scura di pH ~8. La miscela è stata filtrata su un imbuto Buchner e il pannello di filtrazione è stato lavato con diverse porzioni di EtOAc (~100 mL totali). Gli strati di filtrato sono stati separati. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3x50 mL), e tutti gli strati organici sono stati combinati e seccati (Na₂SO₄), filtrati, e evaporati a pressione ridotta. Il risultante solido bluastro (0,64 g) è stato sciolto in alcuni mL di DCM e cromatografato con Biotage MPLC (colonna istantanea da 25 g di gel di silice, 0 fino a 9% MeOH in DCM, con eluizione isocratica a 3,8% MeOH). Il solido blu così ottenuto è stato sciolto in DCM, trattato con gel di silice, e evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato nuovamente cromatografato con Biotage MPLC (colonna da 25 g di gel di silice, 0 fino a 100% EtOAc in esani, con eluizione isocratica a 67% EtOAc) per fornire 3-ammino-1-etilpiridin-2(1H)-one (517,7 mg, 3,75 mmoli, 70,7 % di resa) come un solido leggermente blu. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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), 5,06 (s, 2 H), 3,89 (q, *J*=7,13 Hz, 2 H), 1,19 (t, *J*=7,18 Hz, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 0,76 min., m/z 139,0 [M+H]⁺.

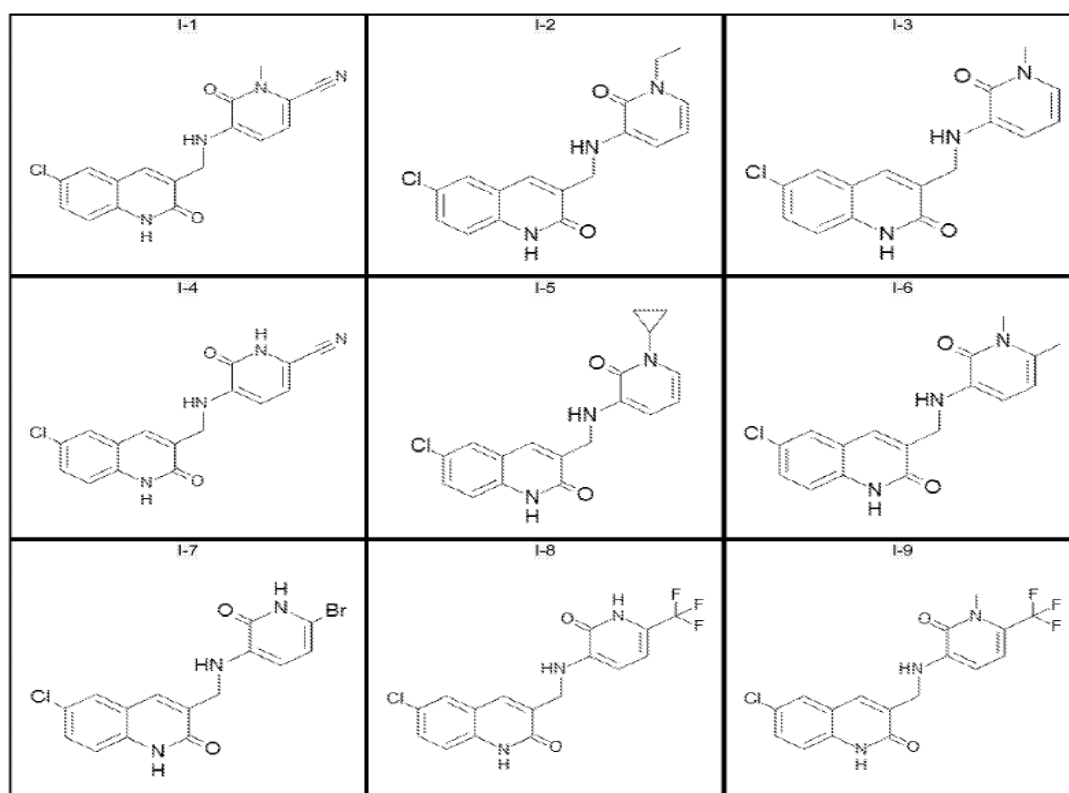
Passaggio 3: 6-cloro-3-((1-etil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-ilammino)metil)chinolin-2(1H)-one (1-2).



Una sospensione di 6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (100,1 mg, 0,482 mmoli) e 3-ammino-1-etilpiridin-2(1H)-one (67,1 mg, 0,486 mmoli) in MeOH (1,5 mL) e toluene (1,5 mL) è stata trattata con AcOH (27,6 µL) e agitata a 50°C per 5,5 ore, durante cui il colore blu del materiale di partenza di piridinone veniva a scomparire. I solventi sono stati evaporati a pressione ridotta. Il residuo rosso è stato trattato in successione con

due aliquote di toluene (3 mL ognuno) e evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato sospeso in DCM (3 mL) e trattato con AcOH (135,4 μ L) e sodio triacetossiboroidruro (164,3 mg, 0,775 mmoli), poi posto sotto azoto e agitato a temperatura ambiente durante la notte; entro pochi minuti il materiale passava in soluzione, e entro un'ora un materiale precipitava. Il campione è stato diluito con DCM/MeOH/EtOAc, trattato con gel di silice, e evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (0 fino a 100% EtOAc in esani) per fornire il composto del titolo (**I-2**) (25,7 mg, 0,078 mmoli, 16,16 % di resa, purezza HPLC 100% a 220 nm) come un solido verdastro. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 (Metodo 4): Rt 1,15 min., m/z 330,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabella 2: I composti elencati in Tabella 2 sono stati preparati usando metodi simili a quelli descritti per la preparazione di I-1 e I-2.



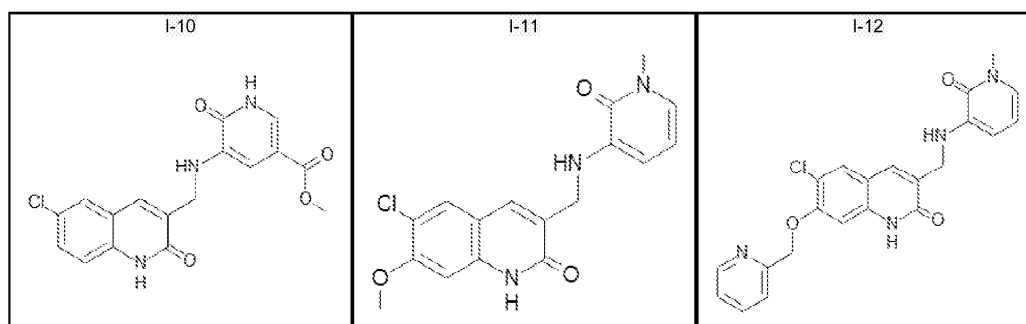


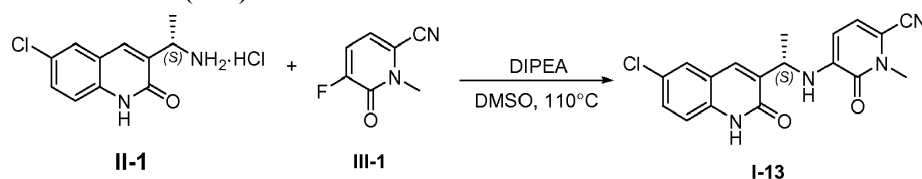
Tabella 3. Segnale LCMS e spostamenti chimici NMR di ogni composto elencato in Tabella 2.

Comp. N.	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
I-1	m/z: 340,93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,76	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,56 (s largo, 1 H), 7,45 (d largo, J=11,43 Hz, 2 H), 7,36 (d largo, J=8,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,00 (d largo, J=7,92 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,31 (s largo, 3 H),	5-{{[(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-2	m/z: 329,99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,15	¹ H NMR (300 MHz, 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),	6-cloro-3-{{[(1-etil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one
I-3	m/z: 315,98 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,06	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 11,42 (s largo, 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 (s largo, 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-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one
I-4	m/z: 327,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,01	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,01 (largo, 1H), 7,74(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,45(dd, J1= 2,35Hz, J2=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-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-5	m/z: 342,01 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,15		6-cloro-3-{{[(1-ciclopropil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one
I-6	m/z: 329,99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,13	¹ H NMR (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-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-1,2-diidrochinolin-2-one
I-7	m/z: 379,86 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,97	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,00(largo, 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(largo, 1H), 6,18(largo, 1H), 5,89(largo, 1 H), 5,82 (d,	3-{{[(6-bromo-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil}-6-cloro-1,2-diidrochinolin-2-one

Comp. N.	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
		J=8,98Hz, 1H) 4,13(d,J=5,38Hz, 2H)	
I-8	m/z: 369,90 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,2		6-cloro-3-({[2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il]ammino} metil)-1,2-diidrochinolin-2-one
I-9	m/z: 383,93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,43		6-cloro-3-({[1-metil-2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il]ammino} metil)-1,2-diidrochinolin-2-one
I-10	m/z: 359,99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,01		metil 5-{{(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossilato
I-11	m/z: 346,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,05	¹ H NMR (300 DMSO-d ₆): 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),	MHz, 6-cloro-7-metossi-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one
I-12			6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-2-one

a. I dati LCMS sono determinati mediante Metodo 4. B. Dati non disponibili.

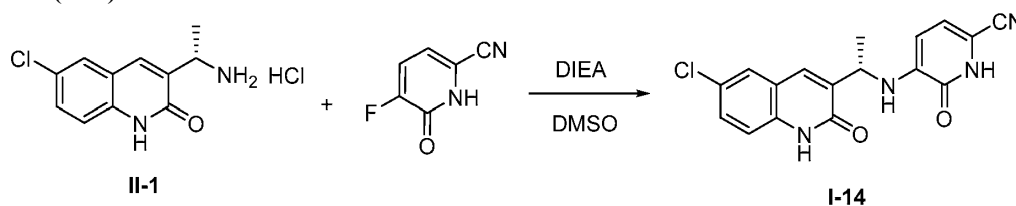
Esempio 25 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-13)



Una miscela di 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (1,23 g, 8,09 mmoli), (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato **II-1** (1,91 g, 7,37 mmoli) e *N,N*-diisopropiletilammina (3,8 mL, 21,8 mmoli) in dimetil solfossido anidro (57 mL) sotto N₂ è stata riscaldata a 110°C e agitata per 6 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata ripartita tra EtOAc/H₂O (750 mL/750 mL). Lo strato organico è stato separato, seccato (Na₂SO₄) e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato su ISCO

due volte (colonna di 40 g di gel di silice, EtOAc/esani 0~100%; colonna di 80 g di gel di silice, MeOH/diclorometano 0~5%). Le frazioni incolori sono state combinate e diclorometano è stato rimosso a pressione ridotta su evaporatore rotante fino a quando molto solido bianco precipitava. Il solido bianco è stato raccolto per filtrazione e lavato con MeOH freddo. Esso è stato poi mescolato con MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) e liofilizzato per dare il composto del titolo **1-13** come un solido bianco (790 mg). P.f. 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 (Metodo 3): 100% puro a 254 nm, Rt 10,78 min, *m/z* 355, 357 [M+H]⁺. Il filtrato e le frazioni colorate (pure da TLC) dalla seconda ISCO sono stati combinati e trattati con carbone attivato e filtrati (fino a quando il filtrato è incolore). Il filtrato è stato poi concentrato a pressione ridotta su evaporatore rotante per rimuovere diclorometano fino a quando molto solido bianco precipitava. Il solido bianco è stato raccolto per filtrazione e lavato con MeOH freddo. Esso è stato poi mescolato con MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) e liofilizzato per dare il composto del titolo **1-13** come un solido bianco (970 mg). P.f. 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 (Metodo 3): 100% puro a 254 nm, *m/z* 355, 357 [M+H]⁺. La resa totale per due lotti combinati è di 67%.

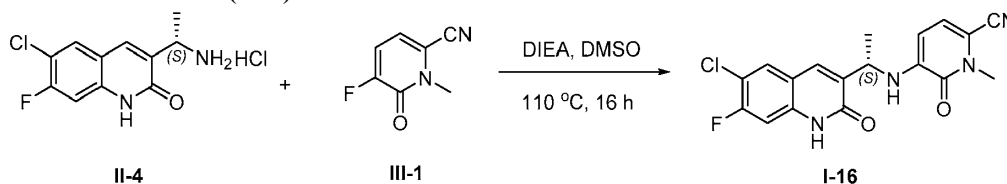
Esempio 26 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-14)



Una miscela di DIEA (0,165 ml, 0,943 mmoli), (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one **II-1** (70 mg, 0,314 mmoli), e 5-fluoro-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (52,1 mg, 0,377 mmoli) in DMSO (1 ml) è stata riscaldata a 110°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, poi è stata trattata

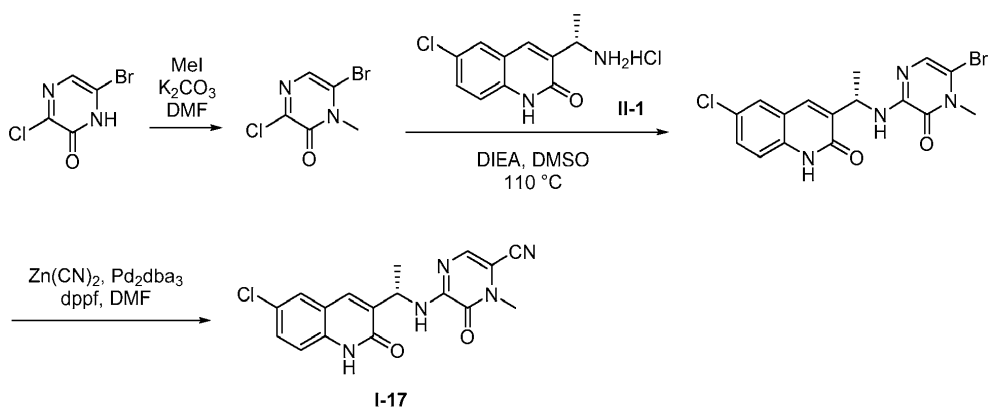
con EtOAc, lavata con acqua due volte, seccata e concentrata. La purificazione con biotage con 0 fino a 10 % MeOH/DCM su una colonna di 10 g forniva (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (12,1 mg, 11,3%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 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=6,74Hz, 3H). LCMS (Metodo 3): Rt 2,35 min, m/z 361,05 [M+Na]⁺.

Esempio 27 -- (S)-5-((1-(6-Cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-16)

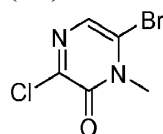


Una miscela di (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-one cloridrato **II-4** (1,00 g, 3,61 mmoli), 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (604 mg, 3,97 mmoli), *N,N*-diisopropiletilammina (1,9 mL, 10,8 mmoli) in DMSO (15 mL) è stata riscaldata a 110°C in una provetta sigillata per 16 h. MS e TLC mostravano conversione completa. La miscela di reazione è stata versata in acqua (300 mL) con agitazione vigorosa. Il solido è stato filtrato e lavato con acqua, e poi sciolto in EtOAc e seccato su solfato di sodio. Dopo filtrazione, la soluzione è stata concentrata con gel di silice e purificata mediante cromatografia flash su colonna (SiO₂: diclorometano/EtOAc 0 fino a 50%) per dare il composto desiderato **I-16** come un solido giallo chiaro (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 (Metodo 3): Rt 5,00 min, m/z 373,1, 375,1 [M + H]⁺.

Esempio 28 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropirazin-2-carbonitrile (I-17)

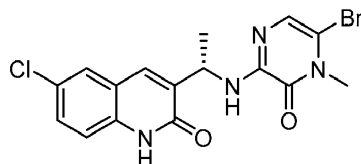


Passaggio 1: 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-one.



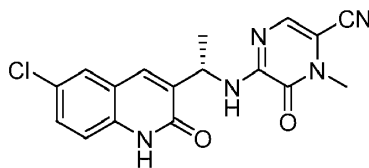
Una miscela di 6-bromo-3-cloropirazin-2(1H)-one (2 g, 9,55 mmoli) e potassio carbonato (2,77 g, 20,04 mmoli) in un pallone tondo da 200 mL è stata trattata con DMF (25 ml) e agitata 15 minuti. MeI (0,69 ml, 11,04 mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 45 minuti. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato mescolato con acqua (75 mL) e estratto con DCM (2x75 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati (MgSO₄), filtrati, trattati con gel di silice, e evaporati a pressione ridotta, poi evaporati ancora a 60°C sotto alto vuoto. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (gel di silice, 0 fino a 35% EtOAc in esani), con eluizione isocratica a 16% EtOAc e 30% EtOAc mentre i picchi della massa desiderata venivano fuori. Il picco che eluiva con 30% EtOAc forniva 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-one (1,30 g, 5,82 mmoli, 61 % di resa) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,50 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 1,44 min., m/z 222,9, 224,9 [M+H]⁺.

Passaggio 2: (S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-osso-3,4-diidropirazin-2-il)ammino)etil)-6-clorochinolin-2(1H)-one



Una miscela di (S)-3-(1-amminoetil)-6-clorochinolin-2(1H)-one cloridrato **II-1** (200 mg, 0,772 mmoli) e 6-bromo-3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-one (189,2 mg, 0,847 mmoli) in DMSO (5 ml) è stata trattata con DIEA (400 μ L, 2,290 mmoli) e agitata a 110°C per cinque ore. Il campione è stato mescolato con acqua (75 mL) e estratta con DCM (2x50 mL). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4) e filtrati, gel di silice è stato aggiunto, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il campione è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna da 25 g di gel di silice, 0 fino a 100% EtOAc in esani, con eluizione isocratica quando eluivano i picchi) per fornire (S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-osso-3,4-diidropirazin-2-il)ammino)etil)-6-clorochinolin-2(1H)-one (32,9 mg, 0,080 mmoli, 10 % di resa) come un solido arancione. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Metodo 1): Rt 2,55 min., m/z 410,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

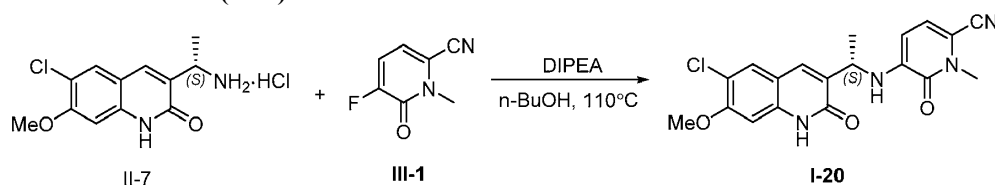
Passaggio 3: (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropirazin-2-carbonitrile (**1-17**).



Una miscela di (S)-3-(1-((5-bromo-4-metil-3-osso-3,4-diidropirazin-2-il)ammino)etil)-6-clorochinolin-2(1H)-one (31,0 mg, 0,076 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,4 mg, 8,08 μ mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (8,7 mg, 0,016 mmoli), e dicianozinco (18,1 mg, 0,154 mmoli) è stata posta sotto azoto in una fiala da 2-dram. DMF (1,4 ml) è stato aggiunto tramite siringa. L'atmosfera è stata evacuata e sostituita con azoto tre volte. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. LCMS indicava che la reazione era arrivata chiaramente a completamento. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato ripartito tra acqua (15 mL) e DCM (2x15 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati (Na_2SO_4) e filtrati, gel di silice è stato aggiunto, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (0 fino a 65% EtOAc in esani, con eluizione isocratica quando i picchi uscivano) per fornire il composto

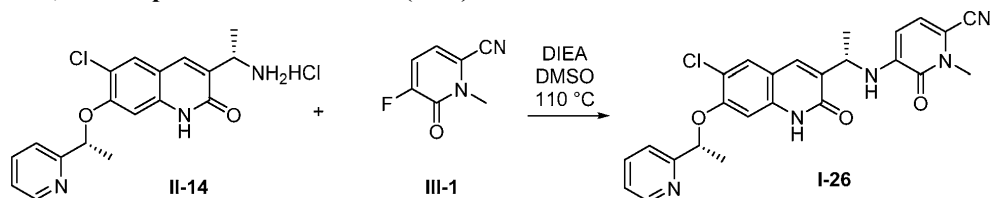
del titolo **1-17** (20,1 mg, 0,055 mmoli, 72,0 % di resa, purezza HPLC 96,5% a 220 nm) come un solido arancione. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Metodo 4): R_t 1,25 min., m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 29 -- (S)-5-((1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (1-20)



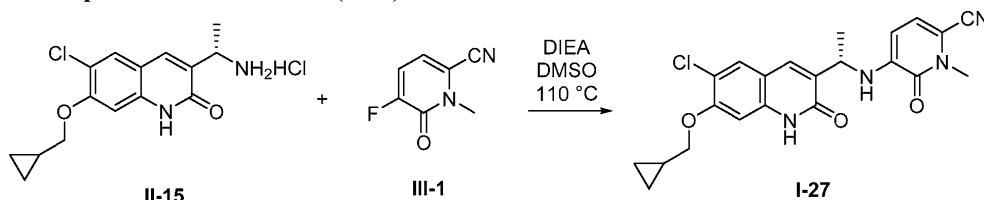
Una miscela di 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (58 mg, 0,38 mmoli), (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-metossichinolin-2(1H)-one cloridrato **II-7** (100 mg, 0,35 mmoli) e *N,N*-diisopropiletilammina (180 μL , 1,04 mmoli) in *n*-BuOH (3 mL) è stata riscaldata a 110°C in una provetta sigillata sotto N_2 e agitata durante la notte. La miscela è stata poi concentrata a pressione ridotta e il residuo è stato purificato su ISCO (colonna di 20 g di gel di silice, EtOAc/esani 0~100%). Il solido biancastro ottenuto è stato tritato con EtOAc/esani, filtrato, sciolto in MeCN/ H_2O caldo (10 mL/10 mL) e poi liofilizzato per dare il composto del titolo **1-20** come un solido bianco (78 mg, 58%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 (Metodo 3): R_t 4,98 min, m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 30 -- 5-(((S)-1-(6-cloro-2-osso-7-((R)-1-(piridin-2-il)etossi)-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (1-26)



Una miscela di 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (35,2 mg, 0,231 mmoli) e 3-((S)-1-amminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etossi)chinolin-2(1H)-one cloridrato **II-8** (80 mg, 0,210 mmoli) **II-8** è stata trattata con DMSO (1,5 ml) e DIEA (111 μ L, 0,636 mmoli). La soluzione è stata agitata a 110°C per cinque ore. Il campione è stato mescolato con acqua (20 mL) e estratto con DCM (2x15 mL). Gli estratti sono stati lavati con acqua (2x20 mL), seccati (Na_2SO_4) e filtrati, gel di silice è stato aggiunto, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna di 10 g di gel di silice) con 0 fino a 3,4% MeOH in esani. Il materiale così ottenuto è stato sciolto in MeCN (2 mL), trattato con acqua (1 mL), congelato su un bagno di ghiaccio secco/acetone, e liofilizzato per fornire il composto del titolo (**I-26**) (32,7 mg, 0,069 mmoli, 33% di resa, purezza HPLC 100% a 220 nm) come un solido bianco. ^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 H), 6,82 - 6,89 (m, 2 H), 5,93 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 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 (Metodo 1): Rt 2,61 min., m/z 475,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

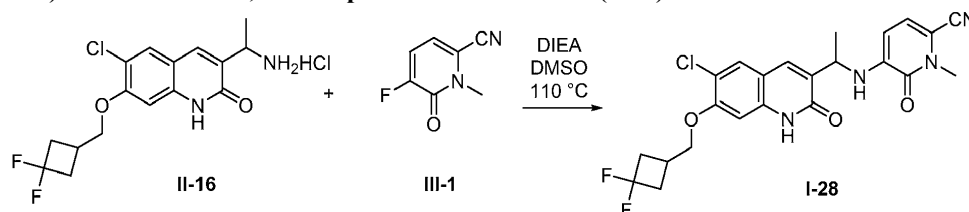
Esempio 31 -- (S)-5-((1-(6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (1-27)



Una soluzione di 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (18,3 mg, 0,120 mmoli) e (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)chinolin-2(1H)-one cloridrato **II-15** (35 mg, 0,106 mmoli) è stata trattata con DMSO (0,8 ml) e DIEA (57 μ L, 0,326 mmoli). La soluzione è stata agitata a 110°C per 3,5 ore. Il campione è stato mescolato con acqua (20 mL) e estratto con DCM (2x10 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua (2x20 mL), seccati (Na_2SO_4) e filtrati, gel di silice è stato aggiunto, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna di 10 g di gel di silice) con 0 fino a 70% EtOAc in esani. Il materiale così ottenuto è stato sciolto in MeCN (0,8 mL), trattato

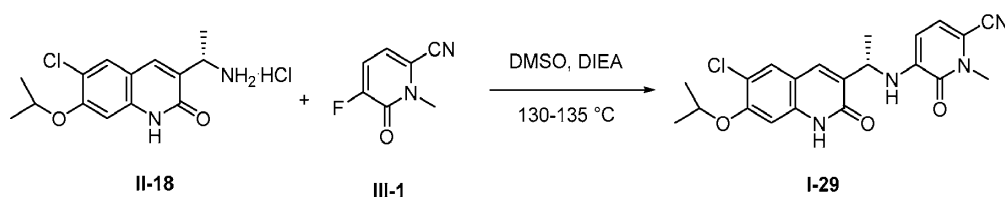
con acqua (0,4 mL), congelato su un bagno di ghiaccio secco/acetone, e liofilizzato per fornire il composto del titolo (**I-27**) (23,9 mg, 0,056 mmoli, 52,9 % di resa, purezza HPLC > 99% a 220 nm) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 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). LCMS (Metodo 1): Rt 2,61 min., m/z 424,9 [M+H]⁺.

Esempio 32 -- 5-((1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)-2-osso-1,2-diidro chinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-28)



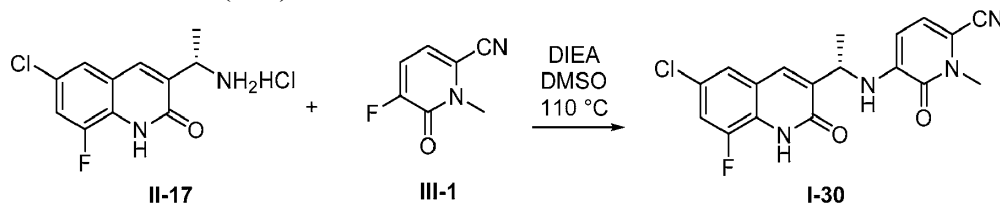
Una miscela di 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (26,7 mg, 0,176 mmoli) e 3-(1-amminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metossi)chinolin-2(1H)-one cloridrato **II-16** (59,7 mg, 0,157 mmoli) è stata trattata con DMSO (1 ml) e DIEA (84 µL, 0,481 mmoli). La soluzione è stata agitata a 110°C per otto ore. LCMS indicava che la reazione era andata a completamento. Il campione è stato mescolato con acqua (15 mL) e estratto con DCM (3x10 mL). Gli estratti sono stati seccati (Na₂SO₄), filtrati, trattati con gel di silice, e evaporati a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (colonna di 10 g di gel di silice, 0 fino a 75% in EtOAc in esani) per fornire il composto del titolo **I-28** (40,5 mg, 0,085 mmoli, 54,2 % di resa, purezza HPLC 100% a 220 nm) come un solido biancastro. 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 (Metodo 4): Rt 1,51 min., m/z 475,1 [M+H]⁺.

Esempio 33 - (S)-5-((1-(6-cloro-7-isopropossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil) ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-29)



Una miscela di (S)-3-(1-ammoetil)-6-cloro-7-isopropossichinolin-2(1H)-one cloridrato **II-18** (128 mg, 0,4 mmoli, 1 eq.), 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (67 mg, 0,44 mmoli, 1,1 eq.) e DIPEA (148 mg, 1,2 mmoli, 3 eq.) in 4 mL DMSO è stata riscaldata a 130-135°C per 80 minuti. La miscela di reazione è stata poi versata in acqua e il solido risultante raccolto e risciacquato con acqua. Cromatografia su 3,5 g di gel di silice usando un gradiente di DCM fino a DCM/EtOH (98/2) seguito da triturazione con H₂O/MeOH forniva **I-29** (93 mg, 56%) come un solido biancastro. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,80 (s largo, 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 (Metodo 3), Rt 5,5 min, m/z 413 [M+H]⁺.

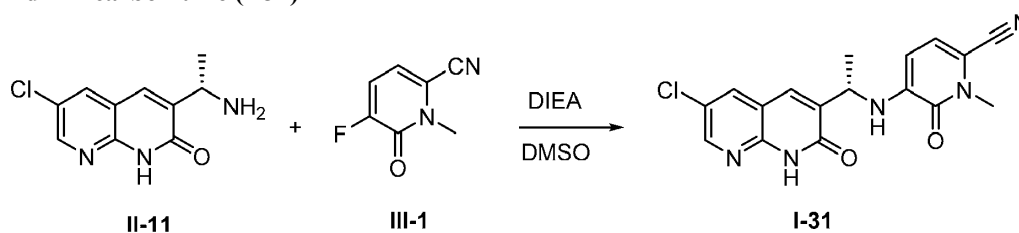
Esempio 34 -- (S)-5-((1-(6-cloro-8-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-30)



Una soluzione di (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-8-fluorochinolin-2(1H)-one cloridrato **II-17** (91,7 mg, 0,331 mmoli) e 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (56,8 mg, 0,373 mmoli) in DMSO (2,0 ml) è stata trattata con DIEA (172 µl, 0,985 mmoli) e agitata a 110°C per quattro ore. Il campione è stato aggiunto a acqua (30 mL), e il risultante precipitato è stato estratto con DCM (2x20 mL) e EtOAc (10 mL). Gli estratti organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), filtrati, trattati con gel di silice, e evaporati a pressione ridotta. Il materiale è stato cromatografato mediante Biotage MPLC (10 g di gel di silice colonna) con 0 fino a 45% EtOAc in esani, con eluizione isocratica quando i picchi uscivano. Frazioni di prodotto sono state combinate, lavate con acqua (2x30 mL), e evaporate a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in MeCN (4

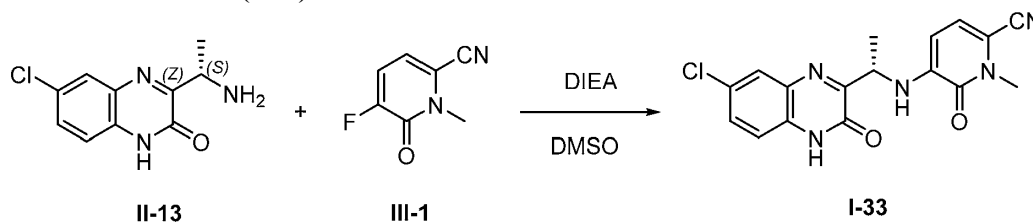
mL) e acqua (2 mL), congelato (bagno di ghiaccio secco & acetone), e liofilizzato per fornire il composto del titolo **I-30** (62,0 mg, 0,166 mmoli, 50,3 % di resa, purezza HPLC 100% a 220 nm) come un un solido giallogrigiastro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 - 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). LCMS (Metodo 1): Rt 2,39 min., m/z 373,0 [M+H]⁺.

Esempio 35 -- (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-31)



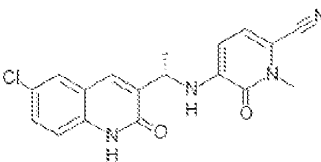
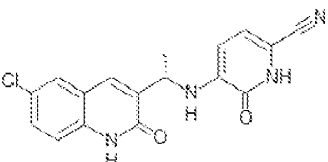
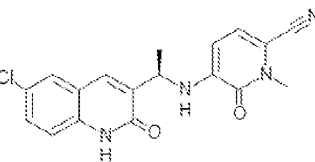
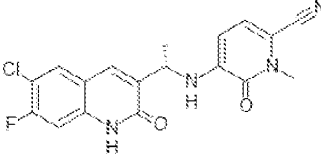
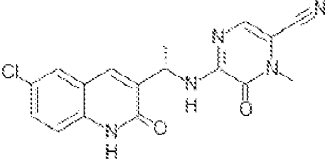
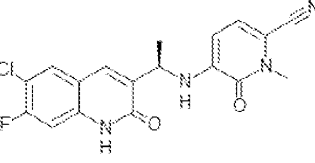
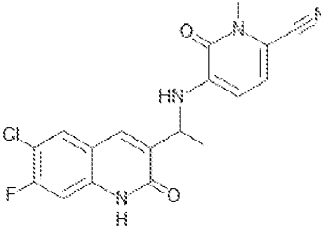
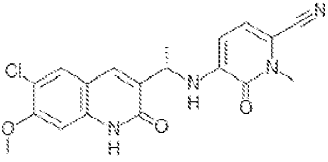
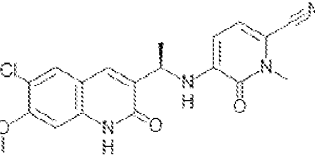
La miscela di (S)-3-(1-amminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-one **II-11** (100 mg, 0,447 mmoli), 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (82 mg, 0,537 mmoli) e DIEA (0,234 ml, 1,341 mmoli) in DMSO (1 ml) è stata riscaldata a 110°C per due ore. LC-MS mostrava la formazione del prodotto. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a temperatura ambiente, seguita da aggiunta di acqua e filtrazione. La purificazione con biotage del grezzo con 0-10% MeOH/DCM su una colonna da 25g forniva (S)-5-((1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **I-31** (53,8mg, 33,8%). ¹H NMR (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). LCMS (Metodo 1): Rt 2,22 min, m/z 356,01 [M+H]⁺.

Esempio 36 -- (S)-5-((1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile (I-33)



A composto **II-13** (59 mg, 0,175 mmoli) in DMSO (5 mL) in una provetta sigillata è stato aggiunto 5-fluoro-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile **III-1** (35 mg, 0,23 mmoli) e DIEA (0,5 mL). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a 110°C e agitata per 3 h. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a rt, diluita con acqua (30 mL) e estratta con EtOAc (50 mL X 4). Gli strati organici combinati sono stati seccati (Na₂SO₄), concentrati e purificati mediante C-18 ISCO inversa con acqua (0,1% TFA) fino a CH₃CN (0,1% TFA) per dare il composto del titolo (**I-33**) (22 mg, 34%) come un solido bianco. 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, 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). LCMS (Metodo 3): Rt 5,30 min, *m/z* 357,1 [M+H]⁺.

Tabella 4: I composti elencati in Tabella 4 sono stati preparati usando metodi simili a quelli descritti per la preparazione di **I-13** fino a **I-33**,

<p>I-13</p> 	<p>I-14</p> 	<p>I-15</p> 
<p>I-16</p> 	<p>I-17</p> 	<p>I-18</p> 
<p>I-19</p> 	<p>I-20</p> 	<p>I-21</p> 

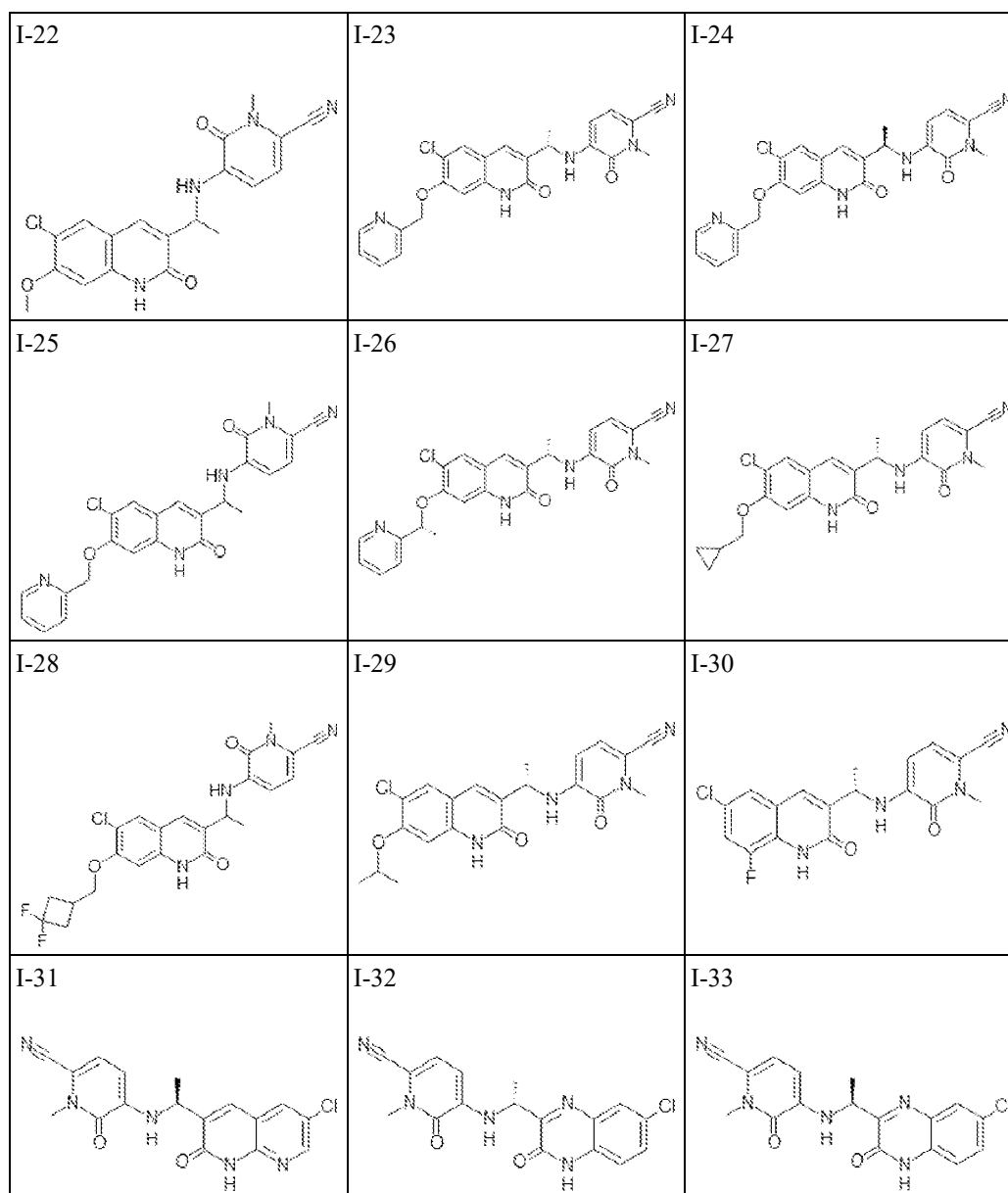


Tabella 5. Segnale LCMS e spostamenti chimici NMR di ogni composto elencato in Tabella 4.

Comp. N.	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
I-13	m/z: 355,02 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,07 (s, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,51 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H),	5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile

Comp. N.	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
		4,62 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	
I-14	m/z: 341,19 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,06	¹ H 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, 1 H), 4,66(m, 1 H), 1,45(d, J=6,74Hz, 3H)	5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-15	m/z: 355,17 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,07 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,74 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,68 (quin, J=6,89 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H),	5-[[[(1R)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-16	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,35		5-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-17	m/z: 356,07 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,25	¹ H 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),	5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropirazin-2-carbonitrile
I-18	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,35		5-[[[(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-19	m/z: 373,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,28	¹ H NMR (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-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-20	m/z: 385,12 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,26		5-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile

Comp. N.	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
I-21	m/z: 385,14 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,26		5-{{(1R)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-22	m/z: 385,06 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,23	¹ H NMR (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-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-23	m/z: 462,20 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,61	¹ H NMR (300 MHz, 11,89 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,69 Hz, 1H), 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, 1H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1H), 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-{{(1S)-1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-il]etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-24	m/z: 462,17 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,88 (s, 1H), 8,61 (d, J=4,40 Hz, 1H), 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 (d largo, 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-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-25	m/z: 462,08 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,2925	¹ H NMR (300 MHz, 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-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il}etil)ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-26	m/z:	1 H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆):	5-{{(1S)-1-{6-cloro-2-osso-7-

Comp. N.	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
	476,24 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,4	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, 1H), 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),	[(1R)-1-(piridin-2-il)etossi]-1,2-diidrochinolin-3-il}etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-27	m/z: 425,55 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,48	¹ H NMR (300 MHz, 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-(ciclopropilmetossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-28	m/z: 475,05 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1H), 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)metossi]-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il}etil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-29		¹ H NMR(300 MHz, DMSO-d ₆): δ : 11,80 (s largo, 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-osso-7-(propan-2-ilossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-30	m/z: 373,22 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,27	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 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-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-31	m/z: 356,20 (M+H) ⁺ Rt	¹ H NMR (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),	5-{[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-

Comp. N.	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Nome chimico
	(min): 1,09	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),	1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-32	m/z: 356,15 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,28	¹ H NMR (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-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile
I-33	m/z: 356,20 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,28	¹ H NMR (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-[[{(1S)-1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile

a. Dati LCMS sono determinati con il Metodo 4.

Esempio 37 - Saggio enzimatico IDH1-R132H e IDH1-R132C

I saggi sono stati eseguiti su una piastra nera da 384 pozzetti. Un'aliquota di 250 nL di composto è stata incubata con 10 μ L di 30 nM IDH1-R132H o 10 nM di IDH1-R132C ricombinante in tampone (50 mM Tris pH = 7,5, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,1% (p/v) di albumina di siero bovino e 0,01% di triton X-100) in ciascun pozzetto a 25°C per 15 minuti. Dopo che la piastra è stata centrifugata brevemente, una aliquota di 10 μ L di 2 mM α -chetoglutarato e 20 mM di soluzione di NADPH preparata nel tampone di saggio è stata quindi aggiunta a ciascun pozzetto e la reazione è stata mantenuta a 25°C per 45 minuti. Un'aliquota di 10 μ L di soluzione di diaforasi (diaforasi 0,15 U/mL e 30 μ M di resazurina nel tampone di saggio) è stata aggiunta a ciascun pozzetto. La piastra è stata mantenuta a 25°C per 15 minuti e poi letta su un lettore di piastre con lunghezze d'onda di eccitazione e di emissione a 535 nm e 590 nm, rispettivamente. La CI₅₀ di un dato composto è stata calcolata adattando la curva dose-risposta dell'inibizione del consumo di NADPH ad una data concentrazione con

l'equazione logistica a quattro parametri.

Esempio 38 - Saggio cellulare 2-HG usando cellule IDH1 mutanti HCT116

Cellule mutanti isogeniche per HCT116 IDH1-R132H e IDH1-R132C sono state coltivate in terreni di coltura (5A di McCoy, 10% di siero fetale bovino, 1X soluzione di antibiotico-antimicotico e 0,3 mg/ml di G418) in un incubatore a 5% CO₂ a 37°C. Per preparare il saggio, le cellule sono state tripsinizzate e risospese in terreno di saggio (5A di McCoy senza L-glutamina, siero bovino fetale al 10%, soluzione di antibiotico-antimicotico 1X e 0,3 mg/ml G418). Un'aliquota di 10.000 cellule/100 µl è stata trasferita in ciascun pozzetto di una piastra di coltura tissutale a 96 pozzetti trasparenti. Le cellule sono state incubate in 5% di CO₂ a 37°C in un incubatore durante la notte per consentire il corretto attaccamento cellulare. Un'aliquota di 50 µL di composto contenente il terreno di analisi è stata poi aggiunta a ciascun pozzetto e la piastra di saggio è stata conservata in 5% CO₂ a 37°C in un incubatore per 24 ore. Il terreno è stato quindi rimosso da ciascun pozzetto e 150 µl di una miscela metanolo/acqua (80/20 v/v) sono stati aggiunti a ciascun pozzetto. Le piastre sono state mantenute a -80°C in congelatore per una notte per consentire la completa lisi cellulare. Un'aliquota di 125 µl di supernatante estratto è stata analizzata mediante spettrometria di massa RapidFire ad alta efficienza (Agilent) per determinare il livello cellulare di 2-HG. La CI₅₀ di un dato composto è stata calcolata adattando la curva dose-risposta dell'inibizione cellulare di 2-HG ad una data concentrazione con l'equazione logistica a quattro parametri.

La seguente tabella 6 fornisce l'attività di ciascun composto secondo la legenda secondo cui "++++" indica un'inibizione ad una concentrazione <0,01 µM; "+++" indica l'inibizione ad una concentrazione tra 0,01 µM e 0,1 µM del composto descritto; "++" indica l'inibizione ad una concentrazione da 0,1 µM a 1 µM del composto descritto; e "+" indica l'inibizione a una concentrazione > 1 µM per l'enzima IDH1 R132H, HCT116 IDH1 R132H e HCT116 IDH1 R132C.

Per l'enzima IDH1 R132C, "++++" indica un'inibizione ad una concentrazione <0,1 µM; "+++" indica l'inibizione ad una concentrazione tra 0,1 µM e 1 µM del composto descritto; "++" indica l'inibizione ad una concentrazione da 1 µM a 10 µM del composto descritto; e "+" indica l'inibizione a una concentrazione > 10 µM.

Tabella 6 Risultati dei composti illustrativi di Formula I in saggi IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-

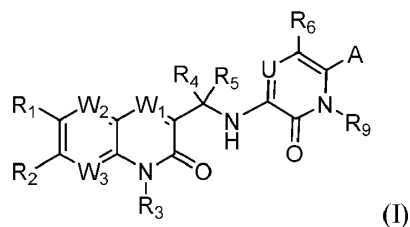
HTC116-R132H e IDH1-MS-HTC116-R132C.

Comp. N.	Intervallo Enzima		Intervallo	
	IDH1 R132H	IDH1 R132C	HCT116 R132H	IDH1 HCT116 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	+++	+++	+++	+++
I-14	+++	+++	+++	++
I-15	+	++		
I-16	+++	+++	+++	++
I-17	+++	+++	+++	++

Comp. N.	Intervallo Enzima		Intervallo	
	IDH1 R132H	IDH1 R132C	HCT116 IDH1 R132H	HCT116 IDH1 R132C
I-18	+	+		
I-19	+++	+++	+++	+++
I-20	+++	++++	++++	+++
I-21	+	+		
I-22	+++	++++	++++	+++
I-23	+++	++++	++++	++++
I-24	+	+		
I-25	+++		++++	++++
I-26	++++	++++	++++	++++
I-27	++++	++++	++++	+++
I-28	+++		+++	+++
I-29	++++	++++	+++	+++
I-30	+++	+++	+++	++
I-31	++	++	+++	+
I-32	++	++	+	+
I-33	++	++	++	+

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula I:



o suo sale farmaceutico, enantiomero, idrato, solvato, o tautomero,

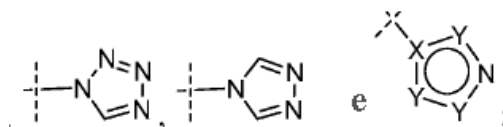
in cui:

ogni W_1 e W_2 è indipendentemente CH, CF o N;

W_3 è indipendentemente, CR_2 o N;

U è N o CR_6 ;

A è scelto dal gruppo costituito da H, D, alogeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, eteroarile, -SOMe, -SO₂Me.



in cui X e Y sono indipendentemente in ogni caso C, N, NR', S, e O, a condizione che l'anello contenente X e Y non può avere più di 4 atomi di N o NH o più di un atomo di S o O, e in cui lo S e O non sono contigui;

R e R' in ogni caso sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da H, OH, CN, -CH₂CN, alogeno, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alchile, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, C₃-C₈ cicloalchilalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, e eteroarile, in cui ogni R è opzionalmente sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo costituito da OH, alogeno, C₁-C₆ alcossile, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, eteroarile, e R₇S(O)-;

R₁ è indipendentemente OH, CN, alogeno, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchenile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile, in cui ogni C₁-C₆ alchile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile è opzionalmente

sostituito una o più volte con sostituenti scelti dal gruppo costituito da alogeno, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ alchile, e C₁-C₆alcossile;

ogni R₂ è indipendentemente H, OH, CN, alogeno, CF₃, CHF₂, benzile, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' o OCHR'R₇, in cui C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile è opzionalmente sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈cicloalchile, C₃-C₈ cicloalchile sostituito con uno o più alogeni, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, -eteroarile-C(O)NH₂, e eteroarile;

oppure R₁ e R₂ possono combinarsi a formare un C₄-C₆ cicloalchile o un eterociclile da 3 a 8 termini contenente almeno un atomo scelto dal gruppo costituito da N, O, e S;

R₃ è H, C₁-C₆ alchile, o -OH;

R₄ e R₅ sono indipendentemente H, alogeno, CH₂OH, C₁-C₃ alchile, o C₁-C₃ alchile sostituito con alogeno, o R₄ e R₅ quando combinati possono formare un C₃-C₆ cicloalchile o C₃-C₆ eterociclile;

ogni R₆ è H, alogeno, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alchile sostituito con alogeno, C₁-C₆ alcossile, C₁-C₆ alcossile sostituito con uno o più alogeni, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, o eteroarile;

R₇ e R₈ sono indipendentemente H, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alcossile, C₂-C₆alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, eterociclile da 3 a 8 termini, arile, e eteroarile; o quando combinati R₇ e R₈ possono formare un anello di eterociclile o eteroarile da 3 a 8 termini;

R₉ è indipendentemente H, D, CD₃, CF₃, C₁-C₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₃₋₆ alchinile, C₃-C₈ cicloalchile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, e cicloalchile è opzionalmente sostituito con gruppo amminico, OH, alogeno, o alcossile;

n è 0, 1, o 2; e

r è 0, 1, o 2;

a condizione che quando A è H, allora R₁ non è C₁-C₆ alchile o C₁-C₆ alcossile e R₁ e R₂ non possono combinarsi

a formare un un eterociclile da 3 a 8 termini.

2. Composto della rivendicazione 1, in cui A è CN, H o F.

3. Composto della rivendicazione 2, in cui A è CN e U è N.

4. Composto della rivendicazione 1, in cui A è CN e R₉ è H, C₁-C₆ alchile o C₃-C₆ cicloalchile.

5. Composto della rivendicazione 4, in cui R₉ è metile.

6. Composto della rivendicazione 1, in cui R₃ è H, metile o etile.

7. Composto della rivendicazione 1, in cui:

a) R₄ e R₅ sono H; oppure

b) R₄ è H e R₅ è metile; oppure

c) R₄ e R₅ sono alogeno; oppure

d) R₄ è F e R₅ è metile; oppure

e) R₄ e R₅ possono combinarsi a formare un C₃-C₅ cicloalchile.

8. Composto della rivendicazione 1, in cui R₄ è H e R₅ è (S)-metile.

9. Composto della rivendicazione 1, in cui W₁, W₂, e W₃ sono CH, o CF

10. Composto della rivendicazione 1, in cui W₁ o W₃ è N.

11. Composto della rivendicazione 1, in cui R₁ è alogeno.

12. Composto della rivendicazione 11, in cui R₁ è cloro.

13. Composto della rivendicazione 1, in cui:

a) R₂ è H, alogeno, o C₁-C₆ alcossile; oppure

b) R₂ è C₁-C₆ alcossile sostituito con eteroarile o eterociclile da 3 a 8 termini.

14. Composto della rivendicazione 1 scelto dal gruppo costituito da:

5-[[[(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino]-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

6-cloro-3-[[[(1-etil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil]-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-3-[[[(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino]metil]-1,2-diidrochinolin-2-one;

5-[[[(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)metil]ammino]-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

6-cloro-3-{{(1-ciclopropil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-3-{{(1,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;

3-{{(6-bromo-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-6-cloro-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-3-{{(2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-6-(trifluorometil)-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-7-metossi-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-1,2-diidrochinolin-2-one;

6-cloro-3-{{(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)ammino}metil}-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-2-one;

5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1R)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropirazin-2-carbonitrile;

5-{{(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1-(6-cloro-7-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{(1S)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1R)-1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{(1-(6-cloro-7-metossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil)ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{(1S)-1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil}ammino}-1-metil-6-osso-1,6-

diidropiridin-2-carbonitrile;

5-{{[(1R)-1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{1-[6-cloro-2-osso-7-(piridin-2-ilmetossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil}ammino)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-{6-cloro-2-osso-7-[(1R)-1-(piridin-2-il)etossi]-1,2-diidroquinolin-3-il}etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetossi)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[6-cloro-2-osso-7-(propan-2-ilossi)-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1R)-1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(7-cloro-3-osso-3,4-diidrochinossalin-2-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-6-osso-1-(trifluorometil)-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[6-cloro-7-(2-idrossipropan-2-il)-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-7-ciclopropil-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-{6-cloro-7-[(2-idrossi-2-metilpropil)ammino]-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il}etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[7-(azetidini-1-il)-6-cloro-2-osso-1,2-diidro-1,8-naftiridin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

5-{{[(1S)-1-[7-(azetidini-1-il)-6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il]etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile};

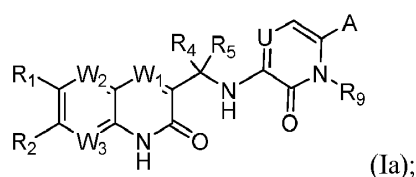
6-cloro-3-[(1S)-1-{[1-metil-2-osso-6-(1H-1,2,3,4-tetrazolo-1-il)-1,2-diidropiridin-3-il]ammino}etil]-1,2-diidrochinolin-2-one; e

5-{{[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidroquinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbossammide.

15. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è 5-{{[(1S)-1-(6-cloro-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-il)etil]ammino}-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-2-carbonitrile.

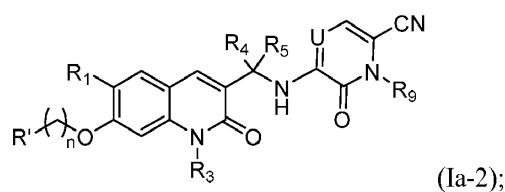
16. Composto della rivendicazione 1 avente:

a) la Formula Ia:



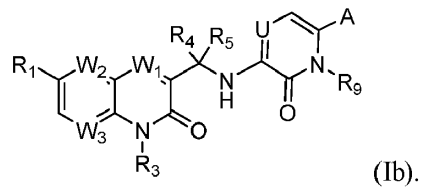
oppure

b) la Formula Ia-2:



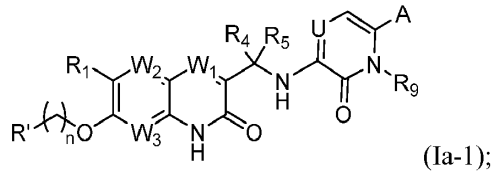
oppure

c) la Formula Ib:



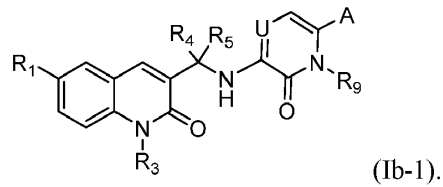
17. Composto della rivendicazione 16 avente:

a) la Formula Ia-1:

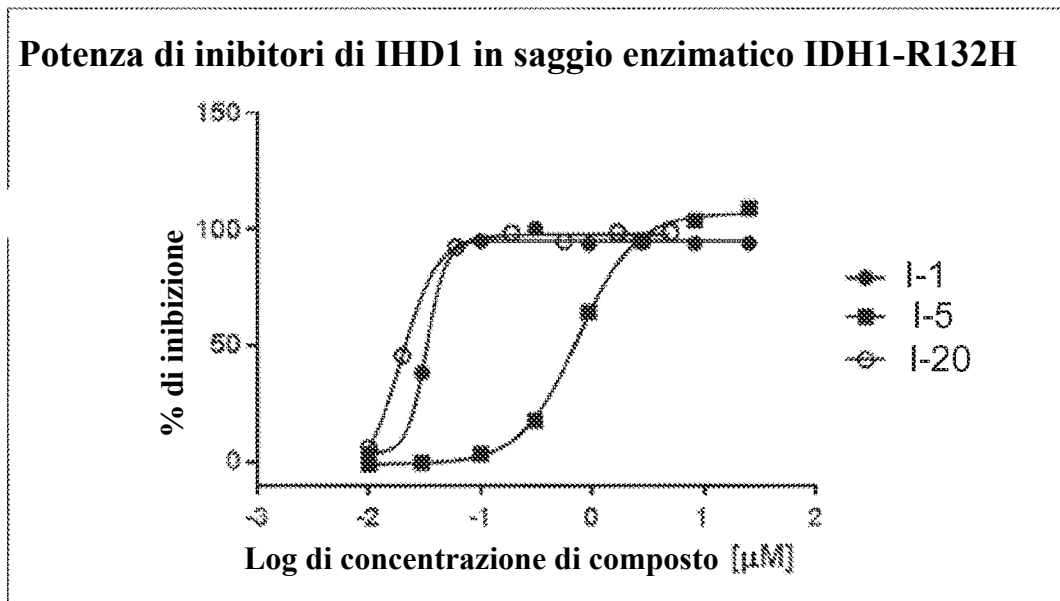


oppure

b) la Formula Ib-1:



18. Composizione farmaceutica comprendente il composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-17 e un veicolo accettabile farmaceuticamente.

Fig. 1 Potenza di inibitori di IHD1 in saggio enzimatico IDH1-R132H

I-1	0.033
I-5	0.742
I-20	0.02