

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 289**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2011 E 11755423 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2614061**

54 Título: **Derivados de quinolina y quinoxalina como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

**21.01.2011 GB 201101128**

**08.09.2010 GB 201014963**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.08.2015**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)**

**Allée de la Recherche 60**

**1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**PARTON, ANDREW HARRY;**

**ALI, MEZHER HUSSEIN;**

**BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;**

**BROWN, JULIEN ALISTAIR;**

**FORD, DANIEL JAMES;**

**FRANKLIN, RICHARD JEREMY;**

**LANGHAM, BARRY JOHN;**

**NEUSS, JUDI CHARLOTTE y**

**QUINCEY, JOANNA RACHEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 544 289 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina y quinoxalina como inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de quinolina y quinoxalina, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención proporciona derivados de quinolina y quinoxalina que comprenden una cadena lateral de etilo fluorada. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), y son por consiguiente de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones adversas inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

La ruta de PI3K está implicada en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que son operativas en un intervalo de enfermedades humanas. Así, los PI3K proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico a través de la membrana, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, rizado de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (véase S. Ward et al., *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; y S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); y se conocen por estar implicados en la patología del cáncer, y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La sobreexpresión aberrante de la ruta de PI3K está implicada en una amplia variedad de cánceres humanos (véase S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8).

Los compuestos según la presente invención, que son potentes y selectivos inhibidores de PI3K, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y rechazo al trasplante; trastornos cardiovasculares que incluyen trombosis, hipertrofia cardiaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante el fallo cardiaco); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo de la cabeza y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; afecciones oncológicas que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos del hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello del útero; dolor y trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos que incluyen degeneración macular asociada con la edad (ARMD).

Además, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K humanas.

Las solicitudes de patente internacional WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen varias series de derivados de quinolina y quinoxalina que están relacionados estructuralmente con cada uno de los otros y se afirma que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K humana y que son útiles en el tratamiento de afecciones y trastornos mediados por PI3K.

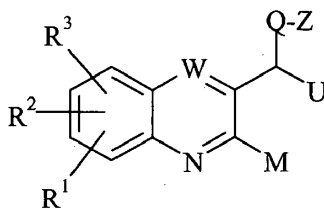
Las solicitudes de patente internacional WO 2009/081105, WO 2010/046639 y la solicitud en tramitación con la presente WO 2011/058108 (que reclama prioridad de las solicitudes de patente del Reino Unido 0919829.2 y 1012102.8), publicada el 19 de mayo de 2011, describen clases independientes de derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados como inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son de beneficio en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

Nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la precisa clase estructural de derivados de quinolina y quinoxalina que comprenden una cadena lateral de etilo fluorado como la proporcionada por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son potentes y selectivos inhibidores de PI3K que tienen una afinidad de unión ( $IC_{50}$ ) por la isoforma PI3K $\alpha$  y/o PI3K $\beta$  y/o PI3K $\gamma$  y/o PI3K $\delta$  humana de 50  $\mu$ M o menos, generalmente de 20  $\mu$ M o menos, normalmente de 5  $\mu$ M o menos, típicamente de 1  $\mu$ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una figura de  $IC_{50}$  menor denota un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, típicamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, e idealmente al menos una afinidad selectiva de 100 veces, por la isoforma PI3K $\alpha$  y/o PI3K $\beta$  y/o PI3K $\gamma$  y/o PI3K $\delta$  humana respecto a otras cinasas humanas.

Los compuestos de la invención poseen notables ventajas en términos de su alta potencia y selectividad, eficacia demostrable y propiedades farmacocinéticas valiosas (que incluyen aclaramiento y biodisponibilidad).

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

5 U representa  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  o  $-CH_2F$ ;

Q representa oxígeno, azufre,  $N-R^4$  o un enlace covalente;

Z representa un resto heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido que consiste en dos anillos aromáticos de seis miembros condensados, conteniendo el resto heteroarilo Z al menos un átomo de nitrógeno y estando enlazado al resto de la molécula mediante un átomo de carbono;

10 M representa arilo o heteroarilo; cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

W representa  $C-R^5$  o N;

15  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), heteroaril-alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil( $C_{1-6}$ )-tio, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfinilo, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo, amino, alquil( $C_{1-6}$ )-amino, dialquil( $C_{1-6}$ )-amino, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilamino, formilo, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilo, carboxi, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilo, aminocarbonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, dialquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo o dialquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo;

$R^4$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

20  $R^5$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ .

Donde se afirma que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán no sustituidos o sustituidos por uno o dos sustituyentes.

25 Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden ser, sin embargo, útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

35 La presente invención incluye en su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo tal como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tal como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tal como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tal como acetato de etilo. De forma alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

40 Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupo alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo  $C_{1-4}$ . Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tal como "alcoxi  $C_{1-6}$ ", "alquil( $C_{1-6}$ )-tio", "alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo" y "alquil( $C_{1-6}$ )-amino" son para ser construidas en consecuencia.

45

Grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo(C<sub>1,6</sub>) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

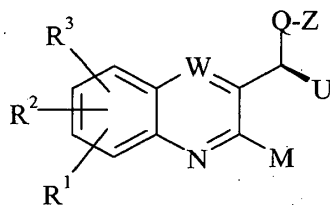
5 Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidino, indolino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, cromo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino y timorfolino.

10 Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidino, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidino, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolino, isoquinolino, naftiridinilo, piridazinilo, cinolino, ftalazinilo, pirimidino, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, pteridino, triazinilo y cromo.

15 El término "halógeno", como se emplea en esta memoria, se pretende que incluya átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

20 Donde los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La invención se va a entender que se extiende a todos estos enantiómeros y diastereómeros y las mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se afirme o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH<sub>2</sub>C=O)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se afirme o se muestre otra cosa.

Ventajosamente, la configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) anteriores será como se representa en la fórmula (I-1):



(I-1)

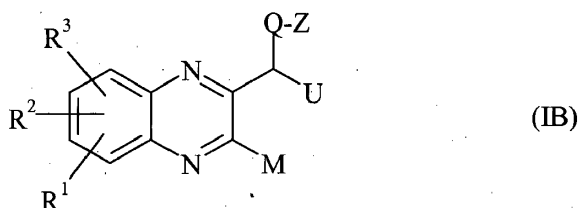
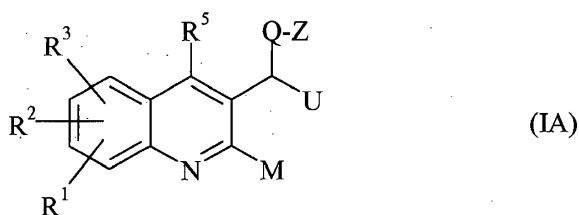
30 en donde U, Q, Z, M, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente. En una realización seleccionada, donde U representa -CF<sub>3</sub>, compuestos particulares de fórmula (I) definida anteriormente incluyen aquellos en donde el átomo de carbono al que los restos -Q-Z y -CF<sub>3</sub> están unidos directamente está en la configuración (R).

35 Es de entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas en adelante, puede de hecho estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos que se dan de forma natural, prefiriéndose el(los) isótopo(s) más abundante(s). Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (deuterio) o <sup>3</sup>H (tritio), preferiblemente <sup>1</sup>H. De forma similar, por medio de ejemplo, cada átomo de carbono individual en la fórmula (I) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, preferiblemente <sup>12</sup>C.

40 En una realización particular, U representa -CF<sub>3</sub>. En otra realización, U representa -CHF<sub>2</sub>. En una realización adicional, U representa -CH<sub>2</sub>F.

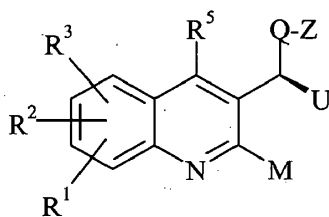
En una realización, W representa C-R<sup>5</sup>. En otra realización, W representa N.

Las subclases específicas de compuestos de acuerdo con la presente invención se representan por los compuestos de fórmula (IA) y (IB), especialmente (IA):



5 en donde U, Q, Z, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente.

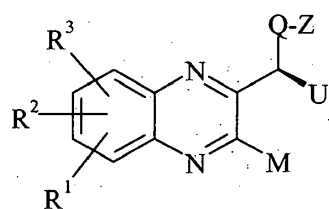
Ventajosamente, la configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de la fórmula (IA) anterior serán como se representa en la fórmula (IA-1):



(IA-1)

en donde U, Q, Z, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente.

10 Ventajosamente, la configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de la fórmula (IB) anterior será como se representa en la fórmula (IB-1):



(IB-1)

en donde U, Q, Z, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente.

15 En una realización seleccionada, donde U representa -CF<sub>3</sub>, compuestos particulares de fórmula (IA) y (IB) definidas anteriormente incluyen aquellos en donde el átomo de carbono al que los restos -Q-Z y -CF<sub>3</sub> están unidos directamente está en la configuración (R).

En un aspecto de la invención, Q representa oxígeno, azufre o N-R<sup>4</sup>.

Valores adecuados de Q incluyen oxígeno y N-R<sup>4</sup>.

20 En una realización, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa azufre. En una realización particular, Q representa N-R<sup>4</sup>. En una realización adicional, Q representa un enlace covalente.

De manera general, el resto heteroarilo bicíclico Z contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y ningún otro heteroátomo. Típicamente, Z contiene dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Adecuadamente, Z contiene dos o tres átomos de nitrógeno.

- 5 En una realización, Z contiene un átomo de nitrógeno. En otra realización, Z contiene dos átomos de nitrógeno. En una realización particular, Z contiene tres átomos de nitrógeno. En una realización adicional, Z contiene cuatro átomos de nitrógeno.

Valores típicos para el resto heteroarilo Z incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pirido-pirimidinilo y pteridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

- 10 En una realización, Z representa pirido-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa piridopirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, Z representa pirido[3,2-*d*]-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más preciso de esa realización, Z representa pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido.

- 15 En una realización particular, el resto heteroarilo Z es no sustituido. En otra realización, Z está sustituido por uno o más sustituyentes. En un subconjunto de esa realización, Z está monosustituido. En otro subconjunto de esa realización, Z está disustituido.

- 20 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto heteroarilo Z incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, arilamino, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-aril-alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, heterocicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, y dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo. Ejemplos adicionales incluyen alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino y alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo.

- 25 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, metoxibencilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, *N*-metilazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, *N*-metilpirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, *N*-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, *N*-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Un valor específico de Z es pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo.

Adecuadamente, el resto M representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

- 35 En una realización particular, el resto arilo o heteroarilo M es no sustituido. En otra realización, M está sustituido por uno o más sustituyentes. En un subconjunto de esa realización, M es monosustituido. En otro subconjunto de esa realización, M es disustituido. En un subconjunto adicional de esa realización, M es trisustituido.

- 40 Valores típicos para el resto M incluyen fenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Valores seleccionados de M incluyen fenilo, piridinilo y pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

- 45 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto arilo o heteroarilo M incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo monocíclico y heteroarilo monocíclico. Ejemplos adicionales incluyen alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino y alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquilo(C<sub>3-6</sub>).

- 50 Ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en M incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en M incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino,

- acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, ciclopropilo, azetidino, N-metilazetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, N-metilpirrolidino, imidazolidino, N-metilimidazolidino, tetrahidropirano, piperidino, N-metilpiperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, fenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidino, piridazino, pirazino, tetrazolilo y triazino.
- 5 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en M incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, metilo y metoxi.
- Valores individuales de M incluyen fenilo, piridinilo, cloropiridinilo, metilpiridinilo, pirazino y metoxipirazino.
- 10 En una realización particular, M representa piridinilo. En un aspecto particular de esa realización, M representa piridin-3-ilo.
- En otra realización, M representa metilpiridinilo. En un aspecto particular de esa realización, M representa 2-metilpiridin-3-ilo.
- 15 Valores adecuados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> y alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo.
- Valores típicos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- Valores seleccionados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo.
- 20 Adecuadamente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo.
- 25 Adecuadamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo.
- Típicamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) o alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- Valores seleccionados de R<sup>1</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo.
- Valores ilustrativos de R<sup>1</sup> incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30 En una realización, R<sup>1</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>1</sup> representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa cloro. En una realización adicional, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, particularmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa etilo. En otra realización, R<sup>1</sup> representa trifluorometilo. En aún otra realización adicional, R<sup>1</sup> representa aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), especialmente bencilo.
- 35 En una realización adicional, R<sup>1</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, especialmente metoxi. En otra realización, R<sup>1</sup> representa alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa metilsulfonilo.
- Adecuadamente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- Típicamente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno.
- 40 En una realización, R<sup>2</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>2</sup> representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa cloro. En una realización adicional, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa metilo.
- Adecuadamente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno.
- Típicamente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno.
- 45 En una realización, R<sup>3</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>3</sup> representa fluoro.
- En una realización particular, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan ambos hidrógeno.
- En una realización, R<sup>4</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo.
- Valores adecuados del grupo R<sup>4</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

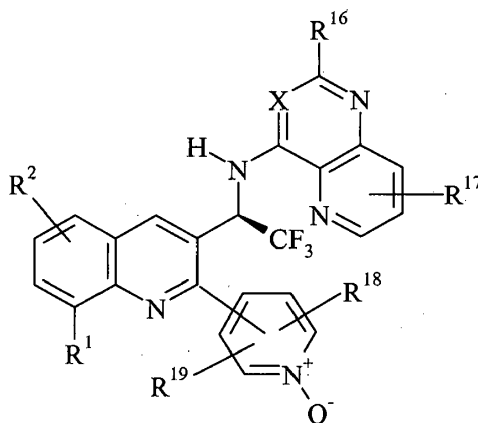
Típicamente, R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 En una realización, R<sup>5</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>5</sup> representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R<sup>5</sup> representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R<sup>5</sup> representa cloro. En una realización adicional, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo. En una realización adicional, R<sup>5</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, especialmente metoxi.

Valores adecuados del grupo R<sup>5</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi. Adecuadamente, R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R<sup>5</sup> representa hidrógeno.

En una realización seleccionada, la presente invención proporciona un derivado de N-óxido de un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una subclase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(IIA)

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente;

X representa N o CH;

15 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino o dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino; y

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo o aminocarbonilo.

En una realización, X es N. En otra realización, X es CH.

20 Valores típicos de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, *terc*-butilamino y dimetilamino.

Un valor particular de R<sup>16</sup> es hidrógeno.

Valores típicos de R<sup>17</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, *terc*-butilamino y dimetilamino.

Un valor particular de R<sup>17</sup> es hidrógeno.

25 Valores adecuados de R<sup>18</sup> incluyen hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

Valores típicos de R<sup>18</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y aminocarbonilo.

Valores seleccionados de R<sup>18</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

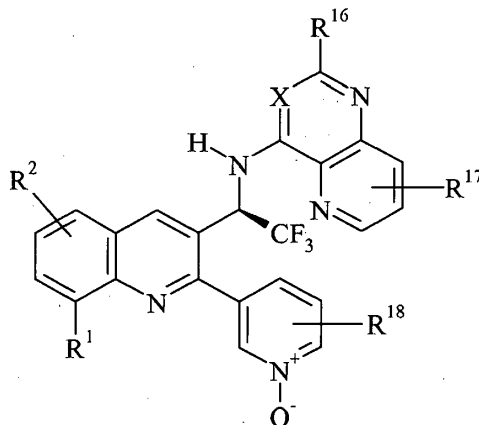
30 En una realización, R<sup>18</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>18</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>18</sup> representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R<sup>18</sup> representa cloro. En una realización adicional, R<sup>18</sup> representa ciano. En otra realización, R<sup>18</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>18</sup> representa metilo. En una realización adicional, R<sup>18</sup> representa trifluorometilo. En una realización adicional, R<sup>18</sup> representa aminocarbonilo.

Valores típicos de R<sup>19</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y trifluorometilo.



Un valor particular de R<sup>19</sup> es hidrógeno.

Un subconjunto particular de los compuestos de la fórmula (IIA) anterior se representa por los compuestos de fórmula (IIB), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB)

5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son como se definieron anteriormente.

Nuevos compuestos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención como se describe anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse por métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Los preparados también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Los preparados para la administración oral pueden formularse de forma adecuada para dar la liberación controlada del compuesto activo.

30 Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante una inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyecciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril libre de pirógenos; antes del uso.

40 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga actuación pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención pueden repartirse de forma conveniente en forma de una presentación en pulverizado de aerosol por envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

- 5 Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede venir acompañado de instrucciones para la administración.

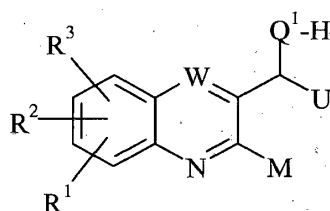
Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencilico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. De forma alternativa, para la administración oftálmica los compuestos pueden formularse en un ungüento, tal como vaselina.

Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de modo conveniente como supositorios. Éstos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto de uso en la invención necesario para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la condición del paciente que se está tratando. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden oscilar de alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, por ejemplo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior en los que Q representa oxígeno, azufre o N-R<sup>4</sup> se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula L<sup>1</sup>-Z con un compuesto de fórmula (III):



(III)

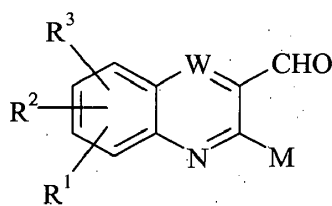
35 en donde Q<sup>1</sup> representa oxígeno, azufre o N-R<sup>4</sup>, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, y U, Z, M, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente.

El grupo saliente L<sup>1</sup> es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. cloro. Alternativamente, el grupo saliente L<sup>1</sup> puede ser 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi.

40 La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. un disolvente clorado tal como diclorometano o cloroformo, o un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo. Opcionalmente, la reacción se puede realizar en presencia de un promotor de reacción tal como 4-(dimetilamino)piridina o ácido *p*-toluenosulfónico.

45 Alternativamente, la reacción se puede realizar a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano, típicamente en presencia de una base adecuada, p.ej. una base orgánica tal como *N,N* diisopropiletilamina.

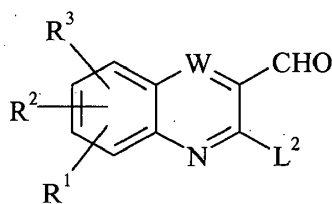
Los compuestos intermedios de fórmula (III) en los que  $Q^1$  representa NH y U representa  $-CF_3$  se pueden preparar por un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (IV):



(IV)

- 5 en donde M, W,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente; con 2-metil-2-propanosulfonamida en presencia de isopropóxido de titanio(IV) o fosfato de potasio; (ii) reacción del producto resultante con (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio o acetato de tetrabutilamonio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula M-T<sup>1</sup> con un compuesto de fórmula (V):



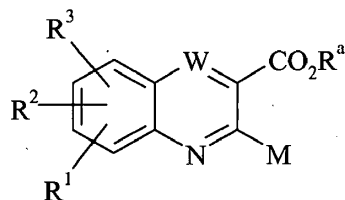
(V)

- 10 en donde  $L^2$  representa un grupo saliente adecuado, T<sup>1</sup> representa un resto de ácido borónico  $-B(OH)_2$  o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, p.ej. pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol, o T<sup>1</sup> representa  $-Sn(Alk^1)_3$ , en el que  $Alk^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , típicamente *n*-butilo, o T<sup>1</sup> representa  $-B(Alk^2)_2$ , en el que  $Alk^2$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , típicamente etilo, y M, W,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición.

El grupo saliente  $L^2$  es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. cloro.

- 20 El catalizador de metal de transición es adecuadamente tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en cuyo caso la reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. un disolvente etérico tal como éter dimetílico de etilenglicol o 1,4-dioxano, típicamente en presencia de carbonato de sodio o bicarbonato de sodio.

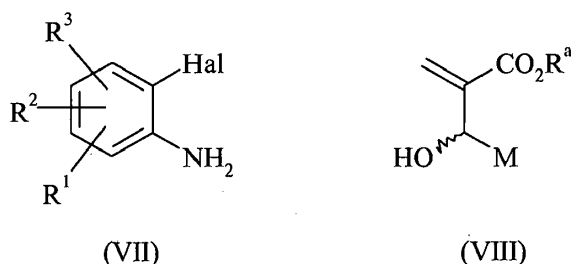
Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

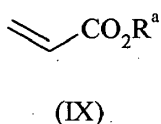
- 25 en donde  $R^a$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , p.ej. etilo, y M, W,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente; con un agente reductor, p.ej. hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H); seguido de tratamiento del compuesto obtenido de este modo con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso.

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) en los que W representa CH se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):



- 5 en donde M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>a</sup> son como se definieron anteriormente, y Hal representa halógeno, p.ej. bromo o yodo; en presencia de un catalizador de metal de transición, p.ej. acetato de paladio(II); seguido de tratamiento del compuesto obtenido de este modo con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso.

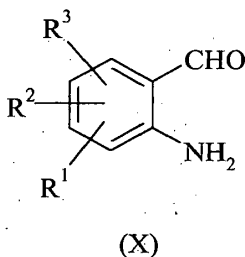
Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula M-CHO con un compuesto de fórmula (IX):



- 10 en donde M y R<sup>a</sup> son como se definieron anteriormente.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, idealmente una base orgánica tal como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

En otro procedimiento, los compuestos intermedios de fórmula (IV) en los que W representa CH se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula M-CH=CH-CHO con un compuesto de fórmula (X):



- 15 en donde M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente; en presencia de una base, p.ej. 2,5-dimetilpirrolidina; seguido de tratamiento del compuesto obtenido de este modo con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso.

- 20 En una estrategia alternativa, los compuestos intermedios de fórmula (III) en los que Q<sup>1</sup> representa NH y U representa -CF<sub>3</sub> se pueden preparar por un procedimiento de cuatro etapas que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (V) definido anteriormente con 2-metil-2-propano-sulfonamida en presencia de isopropóxido de titanio(IV) o fosfato de potasio; (ii) hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto de fórmula M-T<sup>1</sup>, bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre M-T<sup>1</sup> y el compuesto (V); (iii) reacción del compuesto resultante con (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio o acetato de tetrabutilamonio; y (iv) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico.
- 25

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (V), (VII), (IX) y (IX) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

- 30 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede ser, donde sea apropiado, elaborado posteriormente hasta un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ilustración, un compuesto de fórmula (I) en el que M representa piridinilo puede ser convertido en el correspondiente compuesto en el que M es un resto piridina-N-óxido por tratamiento con un agente oxidante adecuado, p.ej. ácido 3-cloroperoxibenzoico. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) en el que Z representa piridopirimidinilo puede ser convertido en el correspondiente
- 35 compuesto en el que Z es un resto piridopirimidina-N-óxido por tratamiento con un agente oxidante adecuado, p.ej. ácido 3-cloroperoxibenzoico. Un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> representa hidrógeno puede ser convertido

en el correspondiente compuesto en el que R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, p.ej. metilo, por tratamiento con un agente de alquilación adecuado, p.ej. un agente de metilación tal como yodometano, típicamente en presencia de una base tal como hidruro de sodio.

5 Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de ellos en una etapa apropiada por métodos convencionales tal como HPLC preparativo; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.

10 Donde los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desee obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), éste puede producirse a partir de una correspondiente mezcla de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereómeros, por ejemplo sales, mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Después los diastereómeros se pueden separar mediante cualquier medio conveniente, 15 por ejemplo por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. De forma alternativa, puede obtenerse un enantiómero particular llevando a cabo una biotransformación enzimática específica para el 20 enantiómero, por ejemplo una hidrólisis del éster usando una esterasa, y después purificando solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda éster sin reaccionar. También puede usarse la cromatografía, recristalización y otros procedimientos convencionales de separación con los intermedios o los productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

25 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas interesadas. Esto puede alcanzarse por medio de grupos protectores convencionales, tal como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3<sup>a</sup> edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

30 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potencialmente la actividad de PI3K $\alpha$  y/o PI3K $\beta$  y/o PI3K $\gamma$  y/o PI3K $\delta$  humanas.

#### Ensayo de inhibición de enzima

35 La medida de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad lípido cinasa de las cuatro isoformas de PI3 cinasa de clase 1 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) se realizó usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo, disponible comercialmente, como se describe por Gray et al., *Anal. Biochem.*, 2003, 313, 234-245, según las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a ATP 2  $\mu$ M y una concentración de PI3 cinasa de clase 1 purificada conocida por generar producto en el intervalo lineal del ensayo. Las diluciones de 40 inhibidor en DMSO se añadieron al ensayo y se compararon con los ensayos realizados en presencia de DMSO al 2% (v/v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor necesario para inhibir la actividad enzimática en el 50% se da como el IC<sub>50</sub>.

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos acompañantes se encontró que todos poseían valores IC<sub>50</sub> para la inhibición de actividad de PI3K $\alpha$  y/o PI3K $\beta$  y/o PI3K $\gamma$  y/o PI3K $\delta$  humano de 50  $\mu$ M o

mejor.

## Ejemplos

### Abreviaturas

DCM:	diclorometano	DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
EtOAc:	acetato de etilo	MeOH:	metanol
THF:	tetrahidrofurano	DME:	éter dimetílico de etilenglicol
DMSO:	dimetilsulfóxido	MCPBA:	ácido 3-cloroperoxibenzoico
DABCO:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano	DIBAL-H:	hidruro de diisobutilaluminio
sal de Rochelle:	tartrato de sodio y potasio	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
AcOH:	ácido acético	DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
t.a.:	temperatura ambiente	TR:	Tiempo de retención
SiO <sub>2</sub> :	sílice	h:	hora
br:	ancho	M:	masa
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> :	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)		
PyBOP:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio		
salmuera:	disolución acuosa saturada de cloruro de sodio		
LCMS:	Cromatografía líquida Espectrometría de masas		
ES+:	Ionización Positiva por Electropulverización		

#### 5 Intermedio 1

##### 8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Una mezcla de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (5,0 g, 22,2 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,51 g, 3,2 mmol) y ácido 3-piridilborónico (2,72 g, 22,2 mmol) en DME (60 ml) y agua (30 ml) se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub> a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,28 g, 1,11 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C durante 7 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua (5 x 50 ml) y éter dietílico (5 x 50 ml) para dar el compuesto del título (5,4 g, 91%) como un sólido de color canela. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (dd, *J* 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* 7,9, 7,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* 7,7, 4,9, 0,8 Hz, 1H). LCMS (ES+) 269 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,82 minutos.

#### 15 Procedimiento alternativo

A una disolución de nicotinaldehído (10,0 g, 93,4 mmol) en acrilato de etilo (20 ml, ~200 mmol) a temperatura ambiente se añadió DABCO (0,5 g, 4,5 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche. El exceso de acrilato de etilo se retiró a vacío para dar un sólido bruto. Este se lavó con hexano para dar éster etílico de ácido 2-[(hidroxi)(piridin-3-il)metil]acrílico (18,5 g, 95%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 8,62 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,20 (br, 1H), 1,27 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 208,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Una mezcla desgasificada de éster etílico de ácido 2-[(hidroxi)(piridin-3-il)metil]acrílico (8,2 g, 39,6 mmol), 6-cloro-2-yodoanilina (10,0 g, 39,5 mmol), trietilamina (9 ml, 122 mmol) y acetato de paladio(II) (300 mg) en acetonitrilo (80 ml) se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se filtró, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar un sólido bruto. Este se lavó con un mínimo de éter dietílico enfriado en hielo para dar éster etílico de ácido 8-cloro-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (10,8 g, 87%) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,73 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* 1,9, 5,5 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,99 (m, 4H), 1,04 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 315,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Una suspensión de éster etílico de ácido 8-cloro-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (10,7 g, 34 mmol) en clorobenceno (60 ml) se trató con MnO<sub>2</sub> (10 g) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se concentró a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico para dar éster etílico de ácido 8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carboxílico (8,4 g, 79%) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,96 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* 5,0, 1,1 Hz, 1H); 8,27 (dt, *J* 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,32 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 313,2 (M+H)<sup>+</sup>.

A una suspensión de éster etílico de ácido 8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carboxílico (1,0 g, 3,2 mmol) en tolueno a -78°C se añadió una disolución de DIBAL-H (10 ml, 1M en DCM) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (5 ml). Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadió disolución de sal de Rochelle extra (5 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó en el sinter con disolución acuosa de NaOH (2N) y agua, y se secó para dar [8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]metanol (860 mg, cuantitativo) como un sólido beige.  $\delta_{\text{H}}$  8,92 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,73 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (dt, *J* 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (ddd, *J* 7,8, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,62 (t, *J* 5,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* 4,9 Hz, 2H). LCMS (ES+) 271,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Una mezcla de [8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]metanol (0,6 g, 2,2 mmol) y MnO<sub>2</sub> (1,0 g) en clorobenceno (30 ml) se calentó a 70°C durante una noche, se filtró a través de un tapón de celite, se concentró a vacío y se lavó con DCM para dar el compuesto del título (510 mg, 86%) como un sólido blanco.

#### Intermedio 2

##### *N*-[8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,17 g, 11,2 mmol) a una suspensión del Intermedio 1 (1,5 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (0,74 g, 6,14 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la t.a., después se vertió sobre salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,88 g, 91%) como un sólido de color canela.  $\delta_{\text{H}}$  9,20 (s, 1H), 8,85 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* 7,7, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H). LCMS (ES+) 372 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,37 minutos.

#### Intermedio 3

##### {(*R*)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 2 (2,24 g, 6,03 mmol) y difluorotrifetilsilicato de tetrabutylamonio (3,58 g, 6,64 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió hasta -40°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (1,03 g, 7,24 mmol) y se agitó la mezcla a -40°C durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,78 g, 67%) como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,02 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,67 (ddd, *J* 7,9, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 1,15 (s, 9H). LCMS (ES+) 442 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,39 minutos.

#### Intermedio 4

##### (*R*)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 3 (1,78 g, 4,04 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (4 ml, 16,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico (x 2). Después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (1,28 g, 94%) como una goma amarilla.

$\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 8,92 (s, 1H), 8,82 (d,  $J$  2,1 Hz, 1H), 8,76 (dd,  $J$  4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 2H), 4,72-4,65 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H). LCMS (ES+) 338 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,01 minutos.

## Intermedio 5

## 8-Cloro-2-fenilquinolina-3-carbaldehído

- 5 Una mezcla de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (2,0 g, 8,85 mmol), disolución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 ml), ácido fenilborónico (1,5 g, 12,3 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,25 g, 0,216 mmol) en DME (30 ml) se desgasificó y la mezcla se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró en éter, se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de éter, después petróleo ligero, y se secó, para dar el compuesto del título (2,3 g, 97%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 10,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 7,78-7,14 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 4H). LCMS (ES+) 268 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,98 minutos.
- 10

## Intermedio 6

*N*-(8-Cloro-2-fenilquinolin-3-il)met-(*E*)-iliden-amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

- 15 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (5,1 ml, 17,24 mmol) a una disolución agitada del Intermedio 5 (2,3 g, 8,6 mmol) en THF anhidro (35 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos, después se añadió (*S*)-2-metil-2-propanosulfínamida (1,15 g, 9,5 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 5,5 h. Se desconectó el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua helada y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. Después el filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El sólido bruto se trituró con éter, después se filtró, se lavó con éter y se secó, para dar el compuesto del título (2,45 g, 77%) como un sólido blanco.  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J$  8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,59-7,69 (m, 6H), 1,24 (s, 9H). LCMS (ES+) 371 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,1 minutos.
- 20

## Intermedio 7

[(*R*)-1-(8-Cloro-2-fenilquinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

- 25 Una mezcla del intermedio 6 (2,45 g, 6,61 mmol) y difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio (3,93 g, 7,28 mmol) en THF anhidro (30 ml) se enfrió hasta -70°C. Se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (1,2 ml, 8,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente. La LCMS mostró algo de material de partida sin reaccionar, con lo que se enfrió la mezcla de nuevo hasta -70°C y se añadió más (trifluorometil)trimetilsilano (0,5 ml, 3,39 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h adicionales, dejando que la temperatura subiera lentamente hasta 0°C. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando EtOAc, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10-60% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,7 g, 58%) como una goma amarilla pálida.  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 8,98 (s, 1H), 8,04-8,11 (m, 2H), 7,56-7,73 (m, 6H), 6,59 (d,  $J$  8,63 Hz, 1H), 5,09-5,75 (m, 1H), 1,16 (s, 9H). LCMS (ES+) 441 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,06 minutos.
- 30
- 35

## Intermedio 8

(*R*)-1-(8-Cloro-2-fenilquinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetilamina

- 40 A una disolución de Intermedio 7 (0,75 g, 1,7 mmol) en DCM (2 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 minutos. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,55 g, 96%) como una espuma amarilla que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 337 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,99 minutos.

## Intermedio 9

- 45 *N*-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

- Se disolvió fosfato de potasio (16 g, 75,47 mmol) en agua (50 ml) y se añadió (*S*)-2-metil-2-propanosulfínamida (10,5 g, 86,78 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió una disolución de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (17,0 g, 75,22 mmol) en 2-propanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante dos días. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. El sólido resultante se disolvió en DCM, se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró en éter, se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título (23,6 g, 95%) como un sólido amarillo brillante.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 9,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,90 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H), 7,87 (d,  $J$  8,2 Hz, 1H), 7,55 (t,  $J$  7,9 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H). LCMS (ES+) 330 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,94 minutos.
- 50



## Intermedio 10

*N*-[8-Cloro-2-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 9 (5,0 g, 15,2 mmol), ácido 4-metilpiridin-3-ilborónico (3,15 g, 21,43 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,17 g, 0,147 mmol) y disolución acuosa de bicarbonato de sodio 2M (20 ml) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre EtOAc y salmuera, y la capa acuosa se extrajo una vez más usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. A una disolución del material resultante en 2-propanol (10 ml) se añadió una disolución preparada agitando fosfato de potasio (2,8 g, 13,21 mmol) y (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (1,85 g, 15,3 mmol) en agua (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a lo largo de un fin de semana. Se añadió agua helada, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó profusamente con agua y se secó en aire para dar el compuesto del título (5,84 g, 99%) como un sólido marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,91 (s, 1H), 8,58 (d, *J* 5,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,58 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* 5,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). LCMS (ES+) 386 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,88 minutos.

## 15 Intermedio 11

{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Una disolución del Intermedio 10 (5 g, 12,96 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (7,7 g, 14,26 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió hasta -70°C. Se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (2,3 ml, 15,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente. La LCMS mostró algo de material de partida sin reaccionar, con lo que se enfrió la mezcla de nuevo hasta -70°C y se añadió más (trifluorometil)trimetilsilano (2,3 ml, 15,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h adicionales, dejando que la temperatura subiera lentamente hasta 0°C. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. El material resultante se extrajo dos veces usando EtOAc, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60% EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el isómero puro requerido se reunieron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,79 g, 32%) como una goma amarilla pálida.  $\delta_{\text{H}}$ (DMSO-*d*<sub>6</sub> a 90°C) 9,03 (s, 1H), 8,62 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,73 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (s, 9H). LCMS (ES+) 456 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,93 minutos.

## 30 Intermedio 12

*(R)*-1-[8-Cloro-2-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del intermedio 11 (1,8 g, 3,95 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 minutos. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,25 g, 90%) como una espuma amarilla pálida.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,42-8,65 (m, 3H), 7,95 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 2H), 2,15-2,32 (br s, 2H), 1,50-1,80 (br s, 3H). LCMS (ES+) 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,81 minutos.

## Intermedio 13

40 *N*-[8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Una mezcla del intermedio 9 (5,0 g, 15,2 mmol), éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (5 g, 22,43 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,17 mmol) y disolución acuosa de bicarbonato de sodio 2M (20 ml) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y salmuera, y la capa acuosa se extrajo una vez más usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. A una disolución del material resultante en 2-propanol (10 ml) se añadió una disolución preparada agitando fosfato de potasio (2,8 g, 13,21 mmol) y (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (1,85 g, 15,3 mmol) en agua (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua helada y el material resultante se extrajo usando DCM. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50-60% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (4,3 g, 73%) como una espuma amarilla pálida.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,91 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). LCMS (ES+) 386 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,49 minutos.

## Intermedio 14

{{(R)-1-[8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfinico

Una disolución del Intermedio 13 (4,3 g, 11,17 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (7,5 g, 13,9 mmol) en THF anhidro (60 ml) se enfrió hasta -50°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (4,5 ml, 30,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente hasta la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de nuevo hasta -20°C, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando DCM, después los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60% EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el isómero puro requerido se reunieron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,2 g, 63%) como un jarabe amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,98 (d, J 17,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,66 (t, J 7,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,55-4,78 (m, 1H), 2,43 (br s, 3H), 1,10 (br s, 9H). LCMS (ES+) 456 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,5 minutos.

## Intermedio 15

(R)-1-[8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 14 (3,5 g, 7,03 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma amarilla pálida. LCMS (ES+) 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,36 minutos.

## Intermedio 16

N-[8-Cloro-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfinico

Una mezcla del Intermedio 9 (2,0 g, 6,08 mmol), éster de pinacol del ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico (1,6 g, 7,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,35 g, 0,31 mmol) y disolución acuosa de bicarbonato de sodio 2M (5 ml) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre DCM y salmuera, y la capa acuosa se extrajo una vez más usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. A una disolución del material resultante en 2-propanol (10 ml) se añadió una disolución preparada agitando fosfato de potasio (1,2 g, 5,66 mmol) y (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,75 g, 6,2 mmol) en agua (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se incubó a 60°C durante 24 h adicionales. Se añadió DCM y se lavó con salmuera, el extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50-60% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (2,28 g, 97%) como una espuma amarilla pálida. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 8,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). LCMS (ES+) 386 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,56 minutos.

## Intermedio 17

{{(R)-1-[8-Cloro-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfinico

Una disolución del Intermedio 16 (2,28 g, 5,91 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (3,83 g, 7,09 mmol) en THF anhidro (60 ml) se enfrió hasta -50°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (2,1 ml, 14,23 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente hasta 0°C. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo hasta -10°C, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando DCM, después los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50-60% EtOAc en hexano). La cristalización desde éter/hexano dio el compuesto del título (1,2 g, 44%) como un sólido cristalino blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,00 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 6,66 (d, J 8,3 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,16 (s, 9H). LCMS (ES+) 456 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,55 minutos.

## Intermedio 18

(R)-1-[8-Cloro-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 17 (1,2 g, 2,63 mmol) en DCM (3 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo una vez más usando DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,9 g, 97%) como una goma amarilla pálida. LCMS (ES+) 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

## Intermedio 19

## 8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolina-3-carbaldehído

Una mezcla de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (2,3 g, 10,18 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (4,5 g, 12,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,4 g, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó y la mezcla se calentó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante una noche y el producto solidificado se recogió por filtración y se lavó con éter. El filtrado se concentró y se dejó en un frigorífico durante 2 h para dar una segunda cosecha, que se filtró, se lavó con éter y se combinó con el grueso del material para dar el compuesto del título (2,74 g, 99%) como un sólido cristalino amarillo. LCMS (ES+) 270 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

## 10 Intermedio 20

*N*-[8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (6,1 ml, 20,62 mmol) a una suspensión agitada del Intermedio 19 (2,74 g, 10,2 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió (*S*)-2-metil-2-propano-sulfínico (1,35 g, 11,16 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió agua helada y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en aire. El sólido se puso en un embudo sinterizado y se extrajo tres veces usando DCM caliente. Los extractos de DCM se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g, 29%) como una goma marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,18 (s, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 1,26 (s, 9H). LCMS (ES+) 373 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,58 minutos.

## 20 Intermedio 21

{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 20 (1,1 g, 2,95 mmol) y difluorotrietilfosfato de tetrabutylamonio (1,9 g, 3,52 mmol) en THF anhidro (25 ml) se agitó a -50°C. Se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (1,1 ml, 7,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -20°C, se añadió salmuera y la mezcla de reacción se dejó calentar a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando DCM, después los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50-60% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,36 g, 28%) como una goma marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H). LCMS (ES+) 443 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,55 minutos.

## Intermedio 22

(*R*)-1-[8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 21 (0,36 g, 0,8 mmol) en DCM (2 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,15 g, 28%) como una goma marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,36 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 5,96 (q, *J* 7,8 Hz, 1H), 2,86 (br s, 2H). LCMS (ES+) 339 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

## 40 Intermedio 23

## 8-Cloro-2-(6-metoxipirazin-2-il)quinolina-3-carbaldehído

Una mezcla de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (0,5 g, 2,21 mmol), 2-metoxi-6-(tributylestannil)pirazina (1,0 g, 2,51 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,173 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se calentó a 110°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, después éter, y se secó para dar el compuesto del título (0,42 g, 63%) como un sólido amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,58 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 3,96 (s, 3H). LCMS (ES+) 300 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,51 minutos.

## Intermedio 24

50 *N*-[8-Cloro-2-(6-metoxipirazin-2-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (0,85 ml, 2,87 mmol) a una suspensión agitada del Intermedio 23 (0,42 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió

(S)-2-metil-2-propano-sulfonamida (0,2 g, 1,65 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 h. Se añadió agua helada y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después se filtró a través de Celite. El sólido resultante se lavó repetidamente con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,5 g, 49%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,35 (s, 1H), 9,17 (d, J 0:3 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,29 (dd, J 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). LCMS (ES+) 403 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,69 minutos.

## Intermedio 25

{{(R)-1-[8-Cloro-2-(6-metoxipirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfónico

- 10 Una disolución del Intermedio 24 (0,5 g, 1,24 mmol) y acetato de tetrabutilamonio (0,45 g, 1,5 mmol) en THF anhidro (15 ml) se agitó a -50°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (0,4 ml, 2,71 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura subiera lentamente hasta la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo hasta -10°C y se inactivó con salmuera. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta a temperatura ambiente y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (120 mg, 20%) como una espuma amarilla pálida.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,07 (d, J 0,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,75 (dd, J 8,1, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,80 (d, J 9,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). LCMS (ES+) 473 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,62 minutos.

## Intermedio 26

- 20 N-[8-Cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfónico

- Una mezcla del Intermedio 9 (3,0 g, 9,1 mmol), ácido 2-metilpiridin-5-ilborónico (1,24 g, 9,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,1 mmol) en DME (60 ml) se trató con disolución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 ml). La mezcla de reacción se degasificó y se inundó tres veces con gas nitrógeno, después se calentó a 90°C durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (50 ml). La disolución orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó a vacío. El material bruto resultante se trató después con una mezcla de isopropóxido de titanio(IV) (5,4 ml, 18,0 mmol) y (S)-2-metil-2-propano-sulfonamida (1,21 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (50 ml), según el procedimiento descrito para el Intermedio 2. El compuesto del título (1,46 g, 41%) se obtuvo como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,17 (s, 1H), 8,70 (d, J 1,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (dd, J 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J 8,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). LCMS (ES+) 386 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,65 minutos.

## Intermedio 27

{{(R)-1-[8-Cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfónico

- Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 3, utilizando el Intermedio 26 (1,46 g, 3,79 mmol), difluorotrietilfosfato de tetrabutilamonio (2,25 g, 4,17 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (1,4 ml, 9,47 mmol) y THF anhidro (40 ml). El compuesto del título (0,94 g, 55%) se obtuvo como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,00 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,7 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,90 (dd, J 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J 8,5 Hz, 1H), 5,14-5,03 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). LCMS (ES+) 456 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,70 minutos.

## Intermedio 28

- 40 (R)-1-[8-Cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

- Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 4, utilizando el Intermedio 27 (0,94 g, 2,07 mmol), una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (3 ml, 12,0 mmol) y metanol (18 ml). El compuesto del título (1,28 g, 84%) se obtuvo como una goma incolora.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, J 1,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J 7,9 Hz, 1H), 4,70 (tq, J 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,84 (d, J 7,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H). LCMS (ES+) 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,51 minutos.

## Intermedio 29

4-(Benzotriazol-1-iloxi)pirido[3,2-d]pirimidina

- En un reactor, en una carga de nitrógeno, se calentó etilenglicol (2,7 l) a 45°C. Se añadieron ácido 3-aminopiridina-2-carboxílico (1,37 kg) y acetato de formamida (1,37 kg). La mezcla se calentó hasta 50°C para facilitar la agitación. La mezcla se calentó progresivamente hasta 125°C (aproximadamente 1 h) hasta que la reacción estuvo completa (2-3 h). Después de enfriar la mezcla hasta 50°C, se añadió agua (7 l) lentamente. La suspensión se enfrió hasta 20°C y se agitó durante una noche, después se enfrió hasta -5°C y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se aisló por filtración. La pasta se lavó con agua fría (1,5 l) y acetona (1,5 l), y se secó a vacío a 55°C, para dar un sólido (985 g, 67,5%; pureza por HPLC 99,25%). Una mezcla de este material (10 g, 68,0 mmol) y PyBOP (38,9 g,

74,8 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se trató con DBU (12,2 ml, 81,6 mmol) y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el precipitado se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml) y se secó a vacío. El compuesto del título (13,51 g, 75%) se obtuvo como un sólido de color crema.  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 9,28 (dd,  $J$  4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (dd,  $J$  8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (in, 1H). LCMS (ES+) 265 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,23 minutos.

## Intermedio 30

1-(Pirido[3,2- $d$ ]pirimidin-4-iloxi)pirrolidina-2,5-diona

Una mezcla del intermedio 29 (13,51 g, 51,0 mmol) y *N*-hidroxisuccimida (8,83 g, 77 mmol) en diclorometano (350 ml) se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, y el precipitado se secó a vacío. El compuesto del título (10,9 g, 87%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 9,18 (dd,  $J$  4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52 (dd,  $J$  8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J$  8,7, 4,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 4H). LCMS (ES+) 245 (M+H)<sup>+</sup>, TR 0,51 minutos.

## Intermedio 31

15 *N*-(*o*-Tolil)acetamida

Se añadió anhídrido acético (33,0 ml, 350 mmol) a una disolución agitada de *o*-toluidina (30,0 g, 280 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se agitó en isohexano a 0°C durante 2 h, después se filtró. El precipitado se lavó con isohexano y se secó a vacío. El compuesto del título (39,87 g, 95%) se obtuvo como un sólido rosa pálido.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,80-7,78 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,92 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). LCMS (ES+) 150 (M+H)<sup>+</sup>, TR 0,85 minutos.

## Intermedio 32

## 2-Cloro-8-metilquinolina-3-carbaldehído

Se añadió en porciones *N,N*-dimetilformamida (51,8 ml, 668 mmol) a lo largo de 15 minutos, con agitación, a oxiclورو de fósforo (175 ml, 1,87 mol) a 0°C. la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se trató con el intermedio 31 (39,8 g, 267 mmol), después se calentó hasta 80°C y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió cuidadosamente en porciones en una mezcla vigorosamente agitada de hielo-agua. La mezcla de hielo-agua se dejó calentar hasta la temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos, después se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó a vacío. El compuesto del título (37,3 g, 68%) se obtuvo como un sólido de color crema.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 10,50 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,83 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,55 (dd,  $J$  1,9, 7,3 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H). LCMS (ES+) 206 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,54 minutos.

## Intermedio 33

## 35 8-Metil-2-piridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 1, utilizando el Intermedio 32 (10 g, 48,7 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,74 g, 73 mmol), ácido 3-piridilborónico (5,98 g, 48,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,81 g, 2,43 mmol) en DME (150 ml) y agua (40 ml). El compuesto del título (11,36 g, 94%) se obtuvo como un sólido marrón.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 10,20 (s, 1H), 9,02 (dd,  $J$  2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (ddd,  $J$  7,9, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,58 (dd,  $J$  8,1, 7,2 Hz, 1H), 7,53 (ddd,  $J$  7,9, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H). LCMS (ES+) 249 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

## Intermedio 34

*N*-[8-Metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-lidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 2, utilizando el Intermedio 33 (5 g, 20,2 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (11,9 ml, 40,3 mmol), (*S*)-2-metil-2-propanosulfenamida (2,69 g, 22,0 mmol) y THF anhidro (60 ml). El compuesto del título (7,8 g, >99%) se obtuvo como una goma marrón.  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 9,08 (s, 1H), 8,85 (dd,  $J$  2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,75 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). LCMS (ES+) 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,58 minutos.

## Intermedio 35

{{(R)-1-[8-Metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 3, utilizando el Intermedio 34 (7,8 g, 22,2 mmol), difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio (13,2 g, 24,4 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (3,9 ml, 26,7 mmol) y THF anhidro (150 ml). El compuesto del título (5,34 g, 57%) se obtuvo como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,89 (s, 1 H), 8,80-8,77 (m, 2H), 8,03 (ddd,  $J$  7,7, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d,  $J$  7,7 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 6,62 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H), 5,05 (dq,  $J$  7,9, 7,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). LCMS (ES+) 422 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,56 minutos.

## Intermedio 36

10 (R)-1-[8-Metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 4, utilizando el Intermedio 35 (1,0 g, 2,4 mmol), una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (3,5 ml, 14,0 mmol) y metanol (18 ml). El compuesto del título (611 g, 81%) se obtuvo como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,83-8,82 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J$  4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (ddd,  $J$  7,7, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 4,74-4,61 (m, 1H), 2,82 (d,  $J$  7,0 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H). LCMS (ES+) 318 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

## Intermedio 37

7-Fluoro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 1, utilizando 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (5,0 g, 22,36 mmol), ácido 3-piridilborónico (3,02 g, 24,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (127 mg, 0,11 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,55 g, 33,54 mmol) en agua (30 ml) y DME (60 ml). El compuesto del título (5,52 g, 93%) se obtuvo como un sólido beige.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 10,13 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (dd,  $J$  2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,75 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd,  $J$  9,0, 6,4 Hz, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 7,68 (t,  $J$  9,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd,  $J$  7,9, 4,0, 0,8 Hz, 1H), 2,66 (d,  $J$  2,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) 267 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,16 minutos.

## Intermedio 38

25 N-[7-Fluoro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 2, utilizando el Intermedio 37 (4,52 g, 16,99 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (9,66 g, 33,98 mmol), (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (2,27 g, 18,69 mmol) y THF anhidro (90 ml). El material bruto se trituró en éter dietílico (20 ml), y el sólido se retiró por filtración y se secó a vacío, para dar el compuesto del título (4,37 g, 70%) como un sólido beige.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,14 (s, 1H), 8,85 (d,  $J$  1,7 Hz, 1H), 8,76 (dd,  $J$  4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (dd,  $J$  9,4, 7,0 Hz, 1H), 8,10 (dt,  $J$  7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,71 (m, 2H), 2,65 (d,  $J$  2,3 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H). LCMS (ES+) 370 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,62 minutos.

## Intermedio 39

{{(R)-1-[7-Fluoro-8-metilpiridin-3-il]quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 38 (4,37 g, 11,83 mmol) y difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio (7,02 g, 13,01 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió hasta -50°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (2,02 g, 14,2 mmol) y la mezcla se agitó a -50°C durante 2,5 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (separador de fases) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 35-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (3,14 g, 60%) como una espuma blanca.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,94 (s, 1H), 8,77-8,81 (m, 2H), 8,00-8,09 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 6,62 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H), 5,05 (quint,  $J$  8,1 Hz, 1H), 2,60 (d,  $J$  2,3 Hz, 3H), 1,15 (s, 9H). LCMS (ES+) 440 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,56 minutos.

## Intermedio 40

(R)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

45 Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 4, utilizando el Intermedio 39 (3,14 g, 7,15 mmol), una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (6 ml, 24,0 mmol) y metanol (30 ml). El compuesto del título (2,40 g, cuantitativo) se obtuvo como un aceite amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,82-8,85 (m, 2H), 8,74 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,00-8,08 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 4,69 (q,  $J$  7,7 Hz, 1H), 2,79-2,97 (m, 2H), 2,60 (d,  $J$  2,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) 336 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,20 minutos.

50

## Intermedio 41

## 7-Fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Una mezcla de 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (8,0 g, 35,77 mmol), éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (9,58 g, 39,35 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (207 mg, 18 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,69 g, 53,66 mmol) en agua (50 ml) y DME (100 ml) se desgasificó y se inundó tres veces con gas nitrógeno, después se calentó a 90°C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), después se secaron (separador de fases) y se evaporaron a vacío. El material bruto se trituró en hexano (50 ml), después el sólido se retiró por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (9,07 g, 90%) como un sólido amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,94 (s, 1H), 9,09 (1H, s), 8,61 (dd, J 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J 8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 7,7, 4,9 Hz, 1H), 2,61 (d, J 2,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H). LCMS (ES+) 281 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,26 minutos.

## Intermedio 42

## N-[7-Fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 2, utilizando el Intermedio 41 (5,0 g, 17,84 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (10,14 g, 35,68 mmol), (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (2,38 g, 19,63 mmol) y THF anhidro (100 ml). El material bruto se trituró en éter dietílico (20 ml), y el sólido se retiró por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (5,14 g, 75%) como un sólido amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,16 (s, 1H), 8,61 (dd, J 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (dd, J 8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J 9,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 7,5, 4,9 Hz, 1H), 2,60 (d, J 2,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). LCMS (ES+) 384 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,59 minutos.

## Intermedio 43

## {(R)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 39, utilizando el Intermedio 42 (5,13 g, 13,38 mmol), difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio (7,95 g, 14,72 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (4,56 g, 32,12 mmol) y THF anhidro (100 ml). El compuesto del título (2,64 g, 43%) se obtuvo como una espuma blanquecina.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, 110°C) 8,90 (s, 1H), 8,63 (dd, J 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J 9,1, 6,3 Hz, 1H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,58 (t, J 9,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 7,6, 5,1 Hz, 1H), 6,00-6,11 (m, 1H), 4,74-4,87 (m, 1H), 2,59 (d, J 2,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,18 (s, 9H). LCMS (ES+) 454 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,55 minutos.

## Intermedio 44

## (R)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil-amina

A una disolución del Intermedio 43 (2,64 g, 5,82 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con DCM (3 x 10 ml). Después la fase acuosa se basificó con disolución acuosa de NaOH al 10% (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 25 ml). Después las fracciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (1,76 g, 87%) como un sólido amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, 110°C) 8,75 (s, 1H), 8,60 (dd, J 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,53 (t, J 9,3 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 2,60 (d, J 2,5 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H). LCMS (ES+) 350 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,22 minutos.

## Intermedio 45

## 7-Fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 41, utilizando 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (5,0 g, 22,36 mmol), ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico (6,95 g, 50,75 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (258 mg, 0,22 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,55 g, 33,54 mmol) en agua (30 ml) y DME (60 ml). El material bruto se trituró en éter dietílico (75 ml), y el sólido se retiró por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (5,0 g, 80%) como un sólido marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (d, J 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J 9,0, 6,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J 0,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J 9,2 Hz, 1H), 2,66 (d, J 2,4 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ES+) 281 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,66 minutos.

50

## Intermedio 46

*N*-[7-Fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 2, utilizando el Intermedio 45 (4,99 g, 17,80 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (10,12 g, 35,60 mmol), (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (2,38 g, 19,6 mmol) y THF anhidro (100 ml). El compuesto del título (5,63 g, 82%) se obtuvo como un sólido marrón oscuro.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,13 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* 7,7, 1,9 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* 9,0, 6,4 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7:65 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* 2,4 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). LCMS (ES+) 384 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,76 minutos.

## Intermedio 47

{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 39, utilizando el Intermedio 46 (5,63 g, 14,68 mmol), difluorotrietil-silicato de tetrabutilamonio (8,72 g, 16,15 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (10,04 g, 70,60 mmol) y THF anhidro (100 ml). El compuesto del título (3,48 g, 52%) se obtuvo como un sólido beige.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,91 (s, 1H), 8,58-8,68 (m, 2H), 8,05 (dd, *J* 9,0, 6,4 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,65 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 4,97-5,10 (m, 1H), 2,60 (d, *J* 2,4 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). LCMS (ES+) 454 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,66 minutos.

## Intermedio 48

(*R*)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil-amina

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 44, utilizando el Intermedio 47 (3,42 g, 7,54 mmol), una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol) y metanol (25 ml). El compuesto del título (2,41 g, 92%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* 8,9, 6,2 Hz, 1H), 7,85 (td, *J* 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 2,80 (d, *J* 7,0 Hz, 2H), 2,59 (d, *J* 2,4 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H). LCMS (ES+) 350 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,39 minutos.

## Intermedio 49

2-Amino-3-(trifluorometil)benzaldehído

Se añadió dióxido de manganeso (27 g, 0,32 mol) a una disolución de [2-amino-3-(trifluorometil)fenil]metanol (12,0 g, 0,063 mol) en DCM (150 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió más dióxido de manganeso (27 g, 0,32 mol), y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 18 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, después se retiró el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (9,5 g, 80%) como un aceite naranja.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,93 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 6,82 (m, 3H).

## Intermedio 50

2-(Piridin-3-il)-8-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

Se añadió hidrocloreto de 2,5-dimetilpirrolidina (100 mg) a una disolución del Intermedio 49 (4,1 g, 0,022 mol) y 3-(piridin-3-il)acroleína (2,9 g, 0,022 mol) en cloroformo (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, con agitación, durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío antes de la purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10-100% EtOAc/DCM), para dar el compuesto del título (3,4 g, 51%) como un aceite marrón pálido. LCMS (ES+) 301,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,29 minutos.

## Intermedio 51

2-(Piridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolina-3-carbaldehído

Se añadió dióxido de manganeso (4,8 g, 0,056 mol) a una disolución del Intermedio 50 (3,4 g, 0,011 mol) en cloroformo (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió más dióxido de manganeso (2,0 g), y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. Después la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con THF. El filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío, y después se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter dietílico) para dar el compuesto del título (505 mg, 15%) como un sólido naranja. LCMS (ES+) 303,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,29 minutos.

## Intermedio 52

*N*-[2-(Piridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (909 mg, 3,2 mmol) a una disolución del Intermedio 51 (485 mg, 1,60 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (213 mg, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Después la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se



concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (395 mg, 61 %). LCMS (ES+) 406 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,64 minutos.

## Intermedio 53

{(R)-1-[2-(Piridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

5 Una mezcla del Intermedio 52 (320 mg, 0,79 mmol) y difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio (405 mg, 0,75 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió hasta -78°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (123 mg, 0,87 mmol), y se dejó calentar la mezcla hasta -35°C y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Se añadió más (trifluorometil)trimetilsilano (123 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales con la temperatura mantenida por debajo de -35°C. Después se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la  
10 mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10-100% EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título (270 mg, 72%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 476 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,70 minutos.

## 15 Intermedio 54

(R)-1-[2-(Piridin-3-il)-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 53 (243 mg, 0,51 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (4 ml, 16,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se evaporó a vacío para dar el compuesto  
20 del título (180 mg, 95%) como una goma amarilla pálida. LCMS (ES+) 372,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,56 minutos.

## Intermedio 55

Éster etílico del ácido 2-[(hidroxi)(6-metilpiridin-3-il)metil]acrílico

A una disolución de 6-metilpiridina-3-carbaldehído (5,0 g, 41 mmol) en acrilato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente se añadió DABCO (1,0 g, 9 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se  
25 concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano a 40% de acetato de etilo), para dar el compuesto del título (5,6 g, 62%) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) 222,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 0,98 minutos.

## Intermedio 56

Éster etílico del ácido 2-(6-metilpiridin-3-in-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una disolución del Intermedio 55 (4,2 g, 19,09 mmol), 2,4,5-trifluoro-6-bromo-anilina (4,3 g, 19,09 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (590 mg, 10 mol %) en propionitrilo (50 ml) se añadió trietilamina (9,6 ml, 60 mmol). La mezcla de  
30 reacción se desgasificó y purgó con gas nitrógeno antes de la adición de acetato de paladio(II) (215 mg, 5% en moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y se concentró. La goma marrón resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de EtOAc/hexano, 40-80% EtOAc) para dar el compuesto del título (3 g, 45%) como un aceite naranja. LCMS pH 10 (ES+) 349 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,40 minutos.

## Intermedio 57

Éster etílico del ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolina-3-carboxílico

A una disolución del Intermedio 56 (2,8 g, 8,02 mmol) en DCM se añadió dióxido de manganeso (2,8 g, 28,73 mmol).  
40 La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,8 g, 100%) como un sólido amarillo. LCMS pH 10 (ES+) 347 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,38 minutos.

## Intermedio 58

[2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]metanol

45 A una disolución del Intermedio 57 (2,8 g, 8,1 mmol) en tolueno a -78°C se añadió DIBAL-H a lo largo de 20 minutos. La disolución resultante se agitó a -78°C durante 60 minutos. La reacción se inactivó con NaOH 2M y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título (2,5 g, 97%) como un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 305 (M+H)<sup>+</sup>.

50

## Intermedio 59

## 2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolina-3-carbaldehído

5 Una mezcla del Intermedio 58 (2,5 g, 8,2 mmol) y dióxido de manganeso (3,5 g, 41 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la disolución amarilla resultante se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g, 44%) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) 303 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 60

## N-[2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

10 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (2,1 g, 7,2 mmol) a una suspensión del Intermedio 59 (1,1 g, 3,6 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (480 mg, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-80% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,1 g) como un sólido de color canela. LCMS (ES+) 406 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,526 minutos.

## Intermedio 61

15 -{(R)-1-[2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

20 Una mezcla del Intermedio 60 (2,24 g, 6,03 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (3,58 g, 6,64 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió hasta -40°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (1,03 g, 7,24 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,78 g, 67%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 476 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,509 minutos.

25 Intermedio 62

## (R)-1-[2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

30 A una disolución del Intermedio 61 (400 mg, 0,84 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) 372 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,394 minutos.

## Intermedio 63

## N-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(R)-sulfínico

35 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,6 g, 12,6 mmol) a una suspensión del Intermedio 1 (1,7 g, 6,33 mmol) en THF anhidro (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,84 g, 6,96 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la t.a., después se vertió en salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-100% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,88 g, 91%) como un sólido de color canela. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,20 (s, 1H), 8,85 (d, J 1,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, J 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (dd, J 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,72 (dd, J 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J 7,7, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H). LCMS (ES+) 372 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,30 minutos.

## Intermedio 64

## {(S)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(R)-sulfínico

45 Una mezcla del Intermedio 63 (0,69 g, 1,86 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (1,1 g, 2,04 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió hasta -78°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,32 g, 2,23 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C hasta t.a. durante 4 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 65-90% EtOAc en hexano) y después con una segunda columna (SiO<sub>2</sub>, 20-80% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,42 g, 51 %) como una goma marrón pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,02 (s, 1H), 8,80 (dd, J 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, J 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,77-7,71 (m,

50

1H), 7,67 (ddd, *J* 7,9, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 1,15 (s, 9H). LCMS (ES+) 442 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,37 minutos.

Intermedio 65

(S)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

- 5 A una disolución del Intermedio 64 (0,42 g, 0,952 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico (x 2). Después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,184 g, 57%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 338 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,52 minutos.
- 10

Intermedio 66

*N*-{(S)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}acetamida

- 15 Una disolución del Intermedio 65 (0,50 g, 1,48 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a 60°C durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,55 g, 98%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 380,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,27 minutos.

Intermedio 67

*N*-{(S)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}acetamida

- 20 Una disolución agitada del Intermedio 66 (550 mg, 1,45 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (650 mg, 2,90 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-15% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (506 mg, 88%) como una goma incolora. LCMS (ES+) 396 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,75 minutos.
- 25

Intermedio 68

(S)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

- 30 Una mezcla del Intermedio 67 (0,506 g, 1,28 mmol), y HCl conc. (5 ml) en agua (5 ml) y etanol (10 ml) se calentó a 70°C durante 40 h. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,344 g, 76%) como un sólido de color canela. LCMS (ES+) 354,0 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,41 minutos.

Intermedio 69

2-(Piridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

- 35 Una mezcla de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído (5,0 g, 26,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,15 g, 39,1 mmol) y dietil(3-piridil)borano (4,22 g, 28,7 mmol) en DME (100 ml) y agua (30 ml) se degasificó burbujeando gas nitrógeno a través de ella durante 5 minutos. Se añadió tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,30 g, 0,261 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua (5 x 50 ml) y éter dietílico (5 x 50 ml) para dar el compuesto del título (4,3 g, 70%) como un sólido verde pálido. LCMS (ES+) 235 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,53 minutos.
- 40

Intermedio 70

*N*-[2-(Piridin-3-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

- 45 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (6,07 g, 21,4 mmol) a una suspensión del Intermedio 69 (2,5 g, 10,7 mmol) en THF anhidro (80 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (*S*)-2-metil-2-propanosulfenamida (1,42 g, 11,7 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se vertió en salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,6 g, 99%) como un sólido de color canela. LCMS (ES+) 338 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,01 minutos.

## Intermedio 71

{{(R)-1-[2-(Piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoro-etil]amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 70 (3,6 g, 10,7 mmol) y difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio (6,35 g, 11,8 mmol) en THF anhidro (60 ml) se enfrió hasta -40°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (2,28 g, 16,1 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g, 44%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 408 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,80 minutos.

## Intermedio 72

(R)-1-[2-(Piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 71 (0,90 g, 2,21 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico (x 2). Después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,86 g, cuantitativo) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 304 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,57 minutos.

## Intermedio 73

8-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

Una mezcla de 2,8-dicloroquinolina-3-carbaldehído (2,6 g, 11,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,83 g, 17,3 mmol) y ácido 2-cloropiridin-5-ilborónico (1,81 g, 11,5 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de ella durante 5 minutos. Se añadió tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,13 g, 0,115 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua (5 x 50 ml) y éter dietílico (5 x 50 ml) para dar el compuesto del título (4,3 g, 70%) como un sólido de color canela. LCMS (ES+) 305 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,54 minutos.

## Intermedio 74

N-[8-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)quinolin-3-il]met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (5,04 g, 17,8 mmol) a una suspensión del Intermedio 73 (2,69 g, 8,88 mmol) en THF anhidro (80 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (S)-2-metil-2-propanosulfínamida (1,18 g, 9,77 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se vertió en salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 25-80% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,98 g, 55%) como una goma amarilla pálida. LCMS (ES+) 406,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,68 minutos.

## Intermedio 75

{{(R)-1-[8-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil]amida del ácido 2-metilpropano-2(S)-sulfínico

Una mezcla del Intermedio 74 (1,97 g, 4,85 mmol) y acetato de tetrabutilamonio (1,61 g, 5,34 mmol) en THF anhidro (50 ml) se enfrió hasta -40°C. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (1,38 g, 9,70 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 15-65% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g, 22%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 476 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,67 minutos.

## Intermedio 76

(R)-1-[8-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

A una disolución del Intermedio 75 (0,50 g, 1,05 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (5 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-70% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g, 95%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 372,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,56 minutos.

## Intermedio 77

## Éster etílico del ácido 2-[(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil]acrílico

5 A 2-metilpiridina-3-carbaldehído (5 g, 0,04 mol) en acrilato de etilo (10 ml) se añadieron DABCO (1 g, 0,01 mol) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 3 días. Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60-100% EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (62%) como un aceite incoloro. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,32 (dd, *J* 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* 1,3 Hz, 1H), 5,91 (t, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,10 (t, *J* 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) 222 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,11 minutos.

## Intermedio 78

## 10 Éster etílico del ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolina-3-carboxílico

15 A una mezcla desgasificada de 2-amino-3-bromobenzotrifluoruro (3,2 g, 17 mmol), Intermedio 77 (3,3 g, 15 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (256 mg) y trietilamina (4 ml) en propionitrilo (40 ml) a temperatura ambiente se añadió acetato de paladio(II) (120 mg, 5% en moles). La mezcla se desgasificó de nuevo y se calentó hasta 110°C durante 2 h, después se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en EtOAc (100 ml).  
 20 Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. El material bruto resultante se disolvió en clorobenceno (30 ml), se trató con MnO<sub>2</sub> (6 g) y se calentó a 60°C durante 2 h, después a 100°C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite (a 70°C), se lavó con DCM y se concentró a vacío. El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano a 40% EtOAc) para dar el compuesto del título (3,3 g, 66%) como un aceite marrón. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,87 (s, 1H), 8,59 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,70 (t, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* 7,6, 4,9 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,06 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 361,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 79

## 2-(2-Metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolina-3-carbaldehído

25 A una disolución fría (-50°C) del Intermedio 79 (3,3 ml, 9,3 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió DIBAL-H (27,6 ml de una disolución 1M en DCM) gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente a lo largo de 2 h, se agitó a esta temperatura durante 30 minutos adicionales, después se enfrió hasta -78°C, antes de la adición gota a gota de disolución acuosa de NaOH 1M (45 ml), tiempo durante el cual se dejó que la temperatura subiera hasta la temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo en EtOAc (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de NaOH 2M (3 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido marrón pálido (3,1 g). La mezcla se trató con MnO<sub>2</sub> (1,7 g), se calentó a 70°C durante 4 h, se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con DCM y se concentró a vacío. El material sólido bruto resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,3 g, 78%) como un polvo blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,97 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,41 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* 7,5, 5,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). LCMS (ES+) 317,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 80

N-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

40 A una disolución del Intermedio 79 (2,0 g, 6,3 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de (*S*)-2-metil-2-propanosulfínico (0,91 g, 7,5 mmol) y después se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y el precipitado resultante se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,2 g, 83%) como un aceite amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 8,96 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). LCMS (ES+) 420 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 81

{(*R*)-1-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil]amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

50 A una disolución del Intermedio 80 (2,2 g, 5,2 mmol) en THF (25 ml) se añadió acetato de tetrabutilamonio (1,9 g) y la mezcla se enfrió hasta -30°C antes de la adición gota a gota de (trifluorometil)trimetilsilano (1,7 ml). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió salmuera (25 ml), se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 15 minutos adicionales. Se añadió EtOAc (50 ml), después la fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. El sólido amarillo pálido resultante se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano a 40% EtOAc) para

dar el compuesto del título (0,90 g, 35%) como un aceite amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,52 (dd, *J* 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,96 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* 7,6, 5,0 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS (ES+) 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 82

## 5 (R)-1-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil-amina

A una disolución del Intermedio 81 (0,86 g, 1,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl (1,25 ml de una disolución 4M en 1,4-dioxano). A la suspensión del sólido resultante se añadió MeOH (10 ml) y se continuó la agitación durante 10 minutos. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo en DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (664 mg, >95%) como un aceite amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,68 (d, *J* 4,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,71 (t, *J* 7,9 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,45 (d, *J* 26,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) 386,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 83

## N-((R)-1-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil)acetamida

15 El Intermedio 82 (660 mg, 1,7 mmol) se disolvió en AcOH (8 ml) y se calentó a 60°C durante una noche y después a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto del título (550 mg, 76%) como una espuma blanca.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,69 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,73 (t, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS (ES+) 428,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Intermedio 84

## (R)-1-[2-(2-Metil-1-oxipiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoro-etilamina

25 A una disolución del Intermedio 83 (0,50 g, 1,2 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió MCPBA (0,46 g) en una porción. Después de 1,5 h la mezcla se repartió entre DCM (50 ml) y disolución acuosa de NaOH 1N (30 ml). La capa acuosa se aciduló con ácido cítrico (acuoso al 10%) y se extrajo en DCM (2 x 20 ml), se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. El polvo blanco resultante se trató con EtOH (5 ml) y HCl conc. (5 ml) y se calentó a 55°C durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que la capa acuosa tuvo pH 5 y esta se extrajo en DCM (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 23:2 EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (365 mg, 76%) como un aceite transparente.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, *J* 6,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,62 (td, *J* 7,8, 3,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,30 (d, *J* 5,9 Hz, 3H). LCMS (ES+) 402,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 85

## 2-Bromo-6-(metanosulfonyl)fenilamina

35 Se trató 2-bromo-6-(metilsulfonyl)fenilamina (2 g, 10,7 mmol) en DCM (100 ml) con MCPBA (4 g, 23,2 mmol) a t.a. y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,77 (dd, *J* 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ES+) 250 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,175 minutos.

## 40 Intermedio 86

## Éster etílico del ácido 8-(metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

45 El Intermedio 85 (1,2 g, 4,9 mmol, el Intermedio 77 (1,2 g, 5,4 mmol), acetato de paladio(II) (54,0 mg, 0,05 mmol), tri(o-tolil)fosfina (149,0 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (1,33 ml, 2,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se desgasificaron y se calentaron a 100°C durante 16 h. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (57%) como un sólido pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67-7,60 (dt, *J* 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* 7,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 0,81 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 373 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,49 minutos.

## Intermedio 87

Éster etílico del ácido 8-(metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina-3-carboxílico

5 El Intermedio 86 (880 mg, 2,46 mmol) en DCM (40 ml) se trató gota a gota con dióxido de manganeso (1,0 g) y se agitó a 45°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (79%) como un sólido pálido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,24 (s, 1H), 8,63 (dd,  $J$  8,3, 1,4 Hz, 1H), 8,58-8,54 (m, 2H), 7,96 (dd,  $J$  8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J$  7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J$  7,6, 4,9 Hz, 1H), 4,18-4,11 (q,  $J$  7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,02 (t,  $J$  7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) 371 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,35 minutos.

## Intermedio 88

[8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]metanol

10 El Intermedio 87 (1,9 g, 5,3 mmol) en tolueno (20 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con DIBAL-H (1M en DCM, 16 ml, 16 mmol). Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de NaOH 1M, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2% metanol/EtOAc) para dar el compuesto del título (59%) como un sólido pálido.  
 15  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,71 (s, 1H), 8,59 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J$  8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,40 (dd,  $J$  7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J$  8,1, 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J$  7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,53 (t,  $J$  5,1 Hz, 1H), 4,52-4,43 (br s, 1H), 4,36 (d,  $J$  4,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). LCMS (ES+) 329 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,10 minutos.

## Intermedio 89

8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

20 El Intermedio 88 (1,8 g, 5,3 mmol) en DCM (80 ml) se trató en porciones con dióxido de manganeso (2,0 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para dar el compuesto del título (83%) como un sólido pálido.  $\delta_{\text{H}}$ (DMSO- $d_6$ ) 9,98 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 3H), 7,98 (dd,  $J$  8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J$  7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J$  7,7, 4,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LCMS (ES+) 327 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,18 minutos.

## Intermedio 90

25 *N*-[8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

El Intermedio 89 (1,1 g, 3,3 mmol) y (*S*)-2-metil-2-propanosulfonamida (436 mg, 6,6 mmol) se mezclaron y agitaron durante 10 minutos en THF anhidro. Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (1,95 ml, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 45°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (94%) como un sólido pálido. LCMS (ES+) 430,0 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,33 minutos.  
 30

## Intermedio 91

[(*R*)-1-8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil]amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

35 El Intermedio 90 (1,4 g, 3,3 mmol), en THF anhidro, se enfrió hasta -40°C. Se añadió acetato de tetrabutylamonio (1,0 g, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,94 g, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (separador de fases) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60-100% EtOAc en hexano) para dar el  
 40 compuesto del título (53%) como una espuma blanca.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ; mezcla de rotámeros 1:1) 9,08 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,87 (m, 0,5H), 7,57 (m, 0,5H), 7,34 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,29 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 1,10 (s, 4,5H), 1,04 (s, 4,5H).

## Intermedio 92

(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil-amina

45 El Intermedio 91 (1,2 g, 2,5 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre DCM y disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (96%) como un sólido pálido. LCMS (ES+) 396,0 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,25 minutos.

50

## Intermedio 93

## Éster etílico del ácido 2-[(hidroxi)(piridin-3-il)metil]acrílico

A una disolución de nicotinaldehído (10,0 g, 93,4 mmol) en acrilato de etilo (20 ml, ~200 mmol) a temperatura ambiente se añadió DABCO (0,5 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El exceso de acrilato de etilo se retiró a vacío. El sólido bruto resultante se lavó con hexano para dar el compuesto del título (18,5 g, 95%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,62 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,20 (br s, 1H), 1,27 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 208,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 94

## 10 Éster etílico del ácido 8-(metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

El Intermedio 85 (500 mg, 2,0 mmol), el Intermedio 93 (455 mg, 2,2 mmol), acetato de paladio(II) (22,5 mg, 0,01 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (60 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se desgasificaron y se calentaron a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, 0-100% DCM-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (440 mg).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,18 (s, 1H), 8,88 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 8,73 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,60 (ddd, *J* 7,8, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,15 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 359 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,331 minutos.

## Intermedio 95

## Éster etílico del ácido 8-(metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carboxílico

20 El Intermedio 94 (440 mg, 1,23 mmol) en DCM (20 ml) se trató en porciones con dióxido de manganeso (500 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (355 mg, 80%).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,18 (s, 1H), 8,88 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 8,73 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,27 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,15 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 357 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,237 minutos.

## 25 Intermedio 96

## 8-(Metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolina-3-carbaldehído

30 El Intermedio 95 (1,9 g, 5,3 mmol) en tolueno (20 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con 1M DIBAL-H 1M (16 ml, 16 mmol) en DCM. Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El material resultante (1,67 g, 5,3 mmol) se suspendió en DCM y se trató con dióxido de manganeso (2 g). Después de agitar a t.a. durante 90 minutos, la mezcla de reacción se filtró y el sólido residual se lavó con metanol-DCM 1:1. El filtrado se purificó a vacío, después se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,0 g).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,19 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,01 (dd, *J* 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* 7,9, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 313 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,084 minutos.

## Intermedio 97

*N*-[8-(Metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

40 El Intermedio 96 (1 g, 3,3 mmol) y (*S*)-2-metil-2-propanosulfonamida (436 mg, 6,6 mmol) se mezclaron y agitaron durante 10 minutos en THF. Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (1,95 ml, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, hexano-DCM) para dar el compuesto del título (1,4 g).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,32 (s, 1H), 8,92 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 8,80 (dd, *J* 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,55 (dd, *J* 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (dt, *J* 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 416 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,311 minutos.

## 45 Intermedio 98

{(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}amida del ácido 2-metilpropano-2(*S*)-sulfínico

50 El Intermedio 97 (1,37 g, 3,3 mmol) en THF se enfrió hasta -40°C. Se añadió difluorotrietilsilicato de tetrabutilamonio (1,96 g, 3,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,94 g, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle, después se extrajo en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía (60% de agua; 40% de metanol) en sílice de fase inversa dio el compuesto del título (1,2 g).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,14 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,53 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* 8,1, 7,5



Hz, 1H), 7,70 (ddd, *J* 7,8, 4,9, 0,6 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). LCMS (ES+) 486 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,341 minutos.

Intermedio 99

(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

5 El Intermedio 98 (1,2 g, 2,47 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó y concentró para dar el compuesto del título (870 mg).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,05 (s, 1H), 8,89 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).  
10 LCMS (ES+) 382 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,171 minutos.

Intermedio 100

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}acetamida

15 Se añadió anhídrido acético (4,44 ml, 46,9 mmol) a una disolución del Intermedio 4 (15,08 g, 44,7 mmol) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró hasta aproximadamente un volumen de 50 ml. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), y la disolución orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (17,0 g, >99%) como una goma espumosa amarilla/naranja.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,40 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79 (dd, *J* 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* 4,5, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* 3,9, 1,1 Hz, 1H), 8,03 (ddd, *J* 7,8, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* 7,8, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,01 (dq, *J* 8,1, 8,1 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H). LCMS (pH 3) (ES+) 380 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,58 minutos.  
20

Intermedio 101

*N*-{(*R*)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}acetamida

25 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (13,5 g, 60,4 mmol) a una disolución del Intermedio 100 (17,0 g, 44,7 mmol) en DCM (250 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente a lo largo de 20 h. La mezcla se trató con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y se agitó durante 3 h. Después se aciduló hasta pH 8 con HCl acuoso al 10%, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (17,7 g, >99%) como una goma espumosa naranja.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,36 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,44-8,43 (s, 1H), 8,40 (ddd, *J* 6,4, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 5,97 (qd, *J* 8,3, 8,3 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H). LCMS (ES+) 396 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,12 minutos.  
30

Intermedio 102

(*R*)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

35 Se añadió una mezcla de HCl concentrado (100 ml) y agua (65 ml) a una disolución del Intermedio 101 (17,7 g, 44,7 mmol) en etanol (165 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío hasta aproximadamente un volumen de 100 ml, y se basificó hasta pH 8 con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con 10% metanol/DCM (5 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho separador de fases, después se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 2-20% (9:1 metanol:28% NH<sub>4</sub>OH) en DCM], seguido de una segunda columna (aminopropil-SiO<sub>2</sub>, EtOAc), para dar el compuesto del título (13,2 g, 83%) como una goma marrón espumosa.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,93 (s, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* 7,7, 6,8 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* 7,8, 1,3, 1,3 Hz, 1H), 4,72 (tq, *J* 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* 6,9 Hz, 2H). LCMS (ES+) 354 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,31 minutos.  
40

45 Ejemplo 1

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 4 (0,62 g, 1,85 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]-pirimidina (0,37 g, 2,22 mmol) y DMAP (0,32 g, 2,59 mmol) en DCM (15 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (232 mg, 27%) como una goma marrón.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,50 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* 7,6, 1,3 Hz,  
50

1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,52 (ddd, *J* 7,8, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,81-6,74 (m, 1H). LCMS (ES+) 467 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,39 minutos.

#### Ejemplo 2

*N*-{(R)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina

- 5 Una disolución agitada del Ejemplo 1 (144 mg, 0,308 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió -10°C. Se añadió MCPBA (56 mg, 0,325 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5-35% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (54 mg, 36%) como un sólido amarillo. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,55 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (t, *J* 1,5 Hz, 1H), 8,26 (ddd, *J* 6,4, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 6,73-6,87 (m, 1H). LCMS (ES+) 483 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,08 minutos.

#### Procedimiento alternativo

- 15 Una mezcla del Intermedio 102 (13,1 g, 37 mmol), el Intermedio 30 (10,8 g, 44 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,70 g, 3,7 mmol) en cloroformo (200 ml) se calentó hasta 70°C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se filtró para retirar un sólido insoluble. El filtrado se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-20% MeOH en EtOAc), seguido de una segunda columna (aminopropil-SiO<sub>2</sub>, EtOAc), para dar el compuesto del título (13,45 g, 62%) como un polvo de color crema.

#### Ejemplo 3

*N*-{(R)-1-(8-Cloro-2-fenilquinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

- 25 Una mezcla del Intermedio 8 (0,55 g, 1,63 mmol) y 4-cloropirido[3,2-*d*]-pirimidina (0,31 g, 1,87 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y salmuera. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc en hexano) y el producto se liofilizó para dar el compuesto del título (35 mg, 2,3%) como un sólido liofilizado blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,44 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,04-8,11 (m, 2H), 7,92 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* 8,9 Hz, 1H), 7,47-7,61 (m, 5H), 6,88 (m, 1H). LCMS (ES+) 466 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,78 minutos.

#### Ejemplo 4

*N*-{(R)-1-[8-Cloro-2-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

- 35 Una mezcla del Intermedio 12 (216 mg, 0,615 mmol) y el Intermedio 30 (180 mg, 0,738 mmol) en DCM (15 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (90 mg, 30%) como una goma marrón. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,54 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 8,90 (m, *J* 4,3, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,35-3,55 (br s, 3H). LCMS (ES+) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,93 minutos.

#### Ejemplo 5

*N*-{(R)-1-[8-Cloro-2-(4-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

- 45 Una disolución del Ejemplo 4 (90 mg, 0,187 mmol) en DCM (5 ml) se agitó en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, se añadió MCPBA (42 mg, 0,187 mmol), y se dejó calentar la mezcla lentamente hasta la temperatura ambiente a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 6-20% MeOH en EtOAc), después se liofilizó para dar el compuesto del título (33 mg, 35%) como un sólido liofilizado blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,51-9,60 (m, 1H), 9,02-9,36 (m, 1H), 8,82-8,95 (m, 1H), 8,52-8,56 (m, 1H), 8,05-8,28 (m, 4H), 7,86-7,96 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 6,52-6,80 (m, 2H), 1,60 (br s, 3H). LCMS (ES+) 497 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,77 minutos.

50

## Ejemplo 6

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 15 (1,38 g, 3,93 mmol), y el Intermedio 30 (1,1 g, 4,51 mmol) en DCM (15 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (1,1 g, 58%) como un jarabe marrón. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,51 (m, 1H), 9,29 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,51 (m, 1,5H), 8,20 (m, 2,5H), 8,09 (m, 1H), 7,88 (m, 1,5H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 0,5H), 7,42 (m, 0,5H), 7,10 (m, 0,5H), 6,57 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,99 (s, 2H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,47 minutos.

## Ejemplo 7

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una disolución del Ejemplo 6 (0,55 g, 1,145 mmol) en DCM (8 ml) se agitó en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se añadió MCPBA al 77% (0,256 g, 1,143 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 6-14% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (300 mg, 53%) como una espuma blanca. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,56 (m, 0,5H), 9,54 (m, 0,5H), 9,28 (m, 0,5H), 9,21 (m, 0,5H), 8,89 (m, 0,5H), 8,86 (m, 0,5H), 8,29-8,35 (m, 2H), 8,17-8,23 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,15 (m, 0,5H), 7,08 (m, 0,5H), 6,63 (m, 0,5H), 6,56 (m, 0,5H), 2,19 (s, 1H), 1,59 (s, 2H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 497 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,31 minutos.

## Ejemplo 8

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 18 (0,9 g, 2,56 mmol) y el Intermedio 30 (0,75 g, 3,07 mmol) en DCM (15 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (0,48 g, 39%) como un jarabe amarillo. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,53 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,79-8,94 (m, 1H), 8,42-8,56 (m, 2H), 8,23 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 8,06-8,16 (m, 2H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,70-7,83 (m, 2H), 6,74-6,79 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,51 minutos.

## Ejemplo 9

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(5-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una disolución del Ejemplo 8 (0,48 g, 1 mmol) en DCM (8 ml) se agitó en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se añadió MCPBA al 77% (0,22 g, 0,98 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 6-10% MeOH en EtOAc), seguido de cristalización desde 2-propanol, para dar el compuesto del título (155 mg, 31%) como un sólido cristalino blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,53 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* 4,2, 1,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* 8,2, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 2,00 (s, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 497 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,34 minutos.

## Ejemplo 10

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 22 (150 mg, 0,443 mmol) y el Intermedio 30 (130 mg, 0,53 mmol) en DCM (4 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 60-75% EtOAc en hexano), después se liofilizó para dar el compuesto del título (135 mg, 65%) como un sólido liofilizado blanquecino. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,59 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,27 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* 4,2, 1,3 Hz, 1H), 8,84 (dd, *J* 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (m, 3H), 7,90 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* 7,9 Hz, 2H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 468 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,56 minutos.

## Ejemplo 11

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(6-metoxipirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

A una disolución del Intermedio 25 (120 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) se añadió una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se retiró a vacío y después el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con

DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporaron. Una mezcla del material resultante y el Intermedio 30 (88 mg, 0,36 mmol) en DCM (4 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a  $140^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 50% EtOAc en hexano), después se liofilizó para dar el compuesto del título (30 mg, 24%) como un sólido liofilizado blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,41 (m, 2H), 8,92 (dd,  $J$  4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (m, 4H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 4,12 (s, 3H). LCMS (ES+) 498 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,63 minutos.

## Ejemplo 12

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 10 Una mezcla del Intermedio 28 (614 mg, 1,75 mmol) y el Intermedio 30 (469 mg, 1,92 mmol) en DCM (10 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a  $140^\circ\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 0,5-10% MeOH in EtOAc) para dar el compuesto del título (679 mg, 81%) como una goma espumosa marrón.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,51 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,92 (dd,  $J$  4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (dd,  $J$  8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd,  $J$  8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J$  7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,70 (dd,  $J$  7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H), 6,85-6,73 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). LCMS (ES+) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,36 minutos.

## Ejemplo 13

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(6-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 20 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, utilizando el Ejemplo 12 (679 mg, 1,41 mmol), MCPBA (317 mg, 1,41 mmol) y DCM (30 ml). El compuesto del título (458 mg, 65%) se obtuvo como un sólido de color crema.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,51 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,89 (dd,  $J$  4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,21 (dd,  $J$  8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J$  8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (dd,  $J$  7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J$  8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J$  7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS (ES+) 495 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,03 minutos.

## Ejemplo 14

*N*-{(*R*)-1-[8-Metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 30 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, utilizando el Intermedio 36 (0,61 g, 1,92 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (0,38 g, 2,31 mmol) y DMAP (0,59 g, 4,82 mmol) en DCM (15 ml). El compuesto del título (93 mg, 10%) se obtuvo como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,52 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,93 (dd,  $J$  4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,79 (d,  $J$  1,7 Hz, 1H), 8,69 (dd,  $J$  4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (dd,  $J$  8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (ddd,  $J$  7,9, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J$  8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  6,8 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (ddd,  $J$  7,9, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 6,78 (qd,  $J$  7,7, 7,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H). LCMS (ES+) 447 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,42 minutos.

## Ejemplo 15

- 35 *N*-{(*R*)-1-[8-Metil-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 40 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, utilizando el Ejemplo 14 (93 mg, 0,21 mmol), MCPBA (47 mg, 0,21 mmol) y DCM (10 ml). El compuesto del título (45 mg, 47%) se obtuvo como un sólido de color crema.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,55 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,91 (dd,  $J$  4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,29 (ddd,  $J$  6,4, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dd,  $J$  8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J$  8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,64 (dd,  $J$  8,1, 7,3 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,46 (dd,  $J$  7,7, 6,6 Hz, 1H), 6,79 (qd,  $J$  8,1, 8,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H). LCMS (ES+) 463 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,02 minutos.

## Ejemplo 16

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 45 A una suspensión de 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (0,66 g, 3,98 mmol) y DMAP (0,49 g, 4,01 mmol) en DCM (14 ml) se añadió el Intermedio 40 (1,12 g, 3,34 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a  $140^\circ\text{C}$  durante 1 h. El material resultante se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (626 mg, 40%) como una goma marrón.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,50 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,92 (dd,  $J$  4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,78-8,81 (m, 1H), 8,69 (dd,  $J$  4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (dd,  $J$  8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J$  8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,63 (t,  $J$  9,2 Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J$  7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,70-6,84 (m, 1H), 2,58 (d,  $J$  2,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) 465 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,55 minutos.

50

## Ejemplo 17

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una disolución agitada del Ejemplo 16 (351 mg, 0,76 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (131 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (separador de fases) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH en EtOAc), y el material resultante se liofilizó desde acetonitrilo/agua, para dar el compuesto del título (152 mg, 43%) como un sólido amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,53 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48-8,51 (m, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* 9,2, 6,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* 79,2 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 6,71-6,85 (m, 1H), 2,59 (d, *J* 2,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,07 minutos.

## Ejemplo 18

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 16, utilizando el Intermedio 44 (0,50 g, 1,43 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (285 mg, 1,72 mmol) y DMAP (210 mg, 1,72 mmol) en DCM (10 ml). El compuesto del título (307 mg, 45%) se obtuvo como una espuma amarilla. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, 110°C) 9,13 (s, 1H), 8,87 (dd, *J* 4,0, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* 9,1, 6,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* 9,1 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 1H), 6,52 (q, *J* 8,1 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* 2,5 Hz, 3H), 2,04-2,25 (m, 3H). LCMS (ES+) 479 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,94 minutos.

## Ejemplo 19

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 17, utilizando el Ejemplo 18 (304 mg, 0,64 mmol), MCPBA (110 mg, 0,64 mmol) y DCM anhidro (10 ml). El compuesto del título (94 mg, 30%) se obtuvo como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, 110°C) 9,14 (s, 1H), 8,84-8,90 (m, 1H), 8,35-8,60 (m, 1H), 8,33 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* 9,1, 6,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* 9,1 Hz, 1H), 7,10-7,50 (m, 2H), 6,58 (q, *J* 8,1 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* 2,5 Hz, 3H), 1,64-2,34 (m, 3H). LCMS (ES+) 495 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,08 minutos.

## Ejemplo 20

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla del Intermedio 48 (500 mg, 1,43 mmol) y el Intermedio 30 (420 mg, 1,72 mmol) en DCM (10 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 160°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH in EtOAc) para dar el compuesto del título (302 mg, 44%) como un sólido azul oscuro. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,48 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,22 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* 8,9, 6,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,63 (t, *J* 9,0 Hz, 1H), 6,69-6,83 (m, 1H), 2,58 (d, *J* 2,3 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H). LCMS (ES+) 479 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,63 minutos.

## Ejemplo 21

*N*-{(*R*)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(5-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 17, utilizando el Ejemplo 20 (300 mg, 0,63 mmol), MCPBA (85 mg, 0,49 mmol) y DCM anhidro (10 ml). El compuesto del título (101 mg, 32%) se obtuvo como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,50 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,71-6,84 (m, 1H), 2,58 (d, *J* 2,3 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H). LCMS (ES+) 495 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,17 minutos.

## Ejemplo 22

*N*-{(*R*)-1-[2-(piridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla del Intermedio 54 (180 mg, 0,49 mmol) y el Intermedio 30 (179 mg, 0,74 mmol) en DCM (5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para dar el compuesto del título (41 mg, 17%) como una goma marrón. LCMS (ES+) 501,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,65 minutos.

## Ejemplo 23

*N*-{(R)-1-[2-(1-oxipiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una disolución agitada del Ejemplo 22 (33 mg, 0,07 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió (baño de hielo) y se añadió MCPBA (11 mg, 0,05 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 5 h a menos de 5°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (21 mg, 58%) como un polvo amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,81 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* 1,5, 4,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* 6,5, 1,0 Hz, 1H), 8,14-8,01 (m, 3H), 7,86 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* 4,2, 8,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40, (dd, *J* 6,7, 7,8 Hz, 1H), 6,56-6,47 (m, 1H). LCMS (ES+) 517,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,06 minutos.

## Ejemplo 24

*N*-{(R)-1-[2-(6-Metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla del Intermedio 62 (160 mg, 0,43 mmol) y el Intermedio 30 (124 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (210 mg, 93%) como un sólido verde. LCMS (ES+) 501 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,481 minutos.

## Ejemplo 25

*N*-{(R)-1-[2-(6-Metil-1-oxipiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una disolución agitada del Ejemplo 24 (210 mg, 0,42 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (61 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se extrajo usando DCM y se hizo pasar a través de un separador de fases. La disolución amarilla resultante se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (54 mg) como un sólido liofilizado blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,89 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* 4,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23-8,13 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,49 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 6,92-6,68 (m, 1H), 2,49 (s, 3H). LCMS pH 3 (ES+) 517 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,886 minutos; LCMS pH 10 (ES+) 517 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,982 minutos.

## Ejemplo 26

*N*-{(R)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una disolución agitada del Ejemplo 1 (92 mg, 0,197 mmol) en DMF (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaH (60%; 9 mg, 0,217 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (30 mg, 0,207 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), después el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-35% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (16 mg, 17%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,00 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,73-8,70 (m, 2H), 8,27 (dt, *J* 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,93 (q, *J* 7,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H). LCMS (ES+) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,31 minutos.

## Ejemplo 27

*N*-{(R)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-(1-oxipirido-[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amina

Una disolución agitada del Ejemplo 1 (955 mg, 2,05 mmol) en DCM (40 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (410 mg, 1,84 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 3-60% MeOH in EtOAc) para dar el compuesto del título (39 mg, 4%) como un sólido amarillo. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,64-9,52 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* 4,2, 1,3 Hz, 1H), 8,78-8,71 (m, 2H), 8,67 (dd, *J* 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,16-8,01 (m, 4H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,52 (ddd, *J* 7,8, 4,9, 0,7 Hz, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), LCMS (ES+) 483 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,87 minutos.

50

## Ejemplo 28

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-y]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-(1-oxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amina

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Las fracciones posteriores de la columna dieron el compuesto del título (50 mg, 5%) como un sólido amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,79 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,69-8,52 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* 7,5, 1,1 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,71 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 6,56-6,40 (m, 1H). LCMS (ES+) 499 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,53 minutos.

## Ejemplo 29

*N*-{(*S*)-1-[8-Cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 65 (0,16 g, 0,46 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (0,076 g, 0,46 mmol) y DMAP (0,11 g, 0,92 mmol) en DCM (10 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH en EtOAc) y después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 7%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,54 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* 4,2, 1,4 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,92 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* 7,7, 4,8, 0,4 Hz, 1H), 6,77 (q, *J* 7,7 Hz, 1H). LCMS (ES+) 467 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,28 minutos.

## Ejemplo 30

*N*-{(*S*)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 68 (0,34 g, 0,98 mmol), el Intermedio 30 (0,285 g, 1,17 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,019 g, 0,098 mmol) en cloroformo (75 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 3-20% MeOH in EtOAc) para dar el compuesto del título (364 mg, 77%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,57 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (t, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,28-8,07 (m, 4H), 7,91 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* 7,6, 6,5 Hz, 1H), 6,86-6,74 (m, 1H). LCMS (ES+) 483 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,86 minutos.

## Ejemplo 31

*N*-{(*R*)-1-[2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 72 (0,67 g, 2,21 mmol) y el Intermedio 30 (0,65 g, 2,65 mmol) en DCM (12 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (291 mg, 30%) como un sólido azul oscuro.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,52 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,74 (dd, *J* 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* 8,2, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,51 (ddd, *J* 7,8, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 6,74 (quint, *J* 8,3 Hz, 1H). LCMS (ES+) 433 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,99 minutos.

## Ejemplo 32

*N*-{(*R*)-1-[2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una disolución agitada del Ejemplo 31 (273 mg, 0,632 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (98 mg, 0,569 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-25% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (66 mg, 23%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,54 (d, *J* 9,1 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (t, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,26-8,07 (m, 4H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 6,76 (quint, *J* 8,1 Hz, 1H). LCMS (ES+) 449 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,71 minutos.

50

## Ejemplo 33

*N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(6-Cloropiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina

Una mezcla del Intermedio 76 (0,37 g, 0,995 mmol) y el Intermedio 30 (0,27 g, 1,09 mmol) en DCM (5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (371 mg, 74%) como una goma amarilla. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,55 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* 2,4, 0,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,16-8,06 (m, 3H), 7,92 (dd, *J* 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* 8,2, 0,5 Hz, 1H), 6,73 (quint, *J* 8,1 Hz, 1H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 501 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,67 minutos.

## Ejemplo 34

*N*-{(*R*)-1-[2-(2-Metil-1-oxipiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla del Intermedio 84 (395 mg, 1,0 mmol), el Intermedio 30 (270 mg, 1,1 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (25 mg) en cloroformo (5 ml) se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La espuma blanquecina resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc a 8% MeOH). El vidrio incoloro obtenido de este modo se liofilizó desde MeCN/H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título (255 mg, 48%) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>; como una mezcla de aproximadamente 0,55:0,45 de rotámeros) 9,61 (d, *J* 9,2 Hz, 0,45H), 9,52 (d, *J* 9,2 Hz, 0,55H), 9,41 (s, 0,45H), 9,21 (s, 0,55H), 8,93 (dd, *J* 4,2, 1,5 Hz, 0,45H), 8,84 (dd, *J* 4,1, 1,4 Hz, 0,55H), 8,56 (m, 1H), 8,49 (d, *J* 7,9 Hz, 0,5H), 8,38 (d, *J* 6,3 Hz, 0,4H), 8,33 (m, 1,5H), 8,22 (m, 1,5H), 7,90 (m, 2H), 7,46 (m, 1,1H), 7,23 (m, 0,9H), 6,65 (m, 1H), 2,19 (s, 1,4H), 1,61 (s, 1,6H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 531,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35

*N*-{(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoro-etil}pirido [3,2-*d*]pirimidin-4-amina

El Intermedio 92 (340 mg, 0,86 mmol) y el Intermedio 30 (294 mg, 1,29 mmol) se suspendieron en DCM y se calentaron bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre DCM y disolución de hidrogenosulfato de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/5% MeOH) para dar el compuesto del título (62%) como un sólido pálido. δ<sub>H</sub>(DMSO-*d*<sub>6</sub>; mezcla 1:1 de rotámeros) 9,55 (m, 0,5H), 9,47 (s, 1H), 9,29 (s, 0,5H), 8,94-8,84 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,49-8,41 (m, 2,5H), 8,29-8,14 (m, 1,5H), 7,97-7,85 (m, 2,5H), 7,72 (m, 0,5H), 7,41 (m, 0,5H), 7,17 (m, 0,5H), 6,58 (m, 1H), 3,47 (s, 1,5H), 3,44 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 1,82 (s, 1,5H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 525,0 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,88 minutos.

## Ejemplo 36

*N*-{(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Una disolución agitada del Ejemplo 35 (500 mg, 0,95 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió MCPBA (150 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. a lo largo de 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (separador de fases) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (36%) como un sólido amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>; mezcla 1:1 de rotámeros) 9,60 (d, *J* 9,1 Hz, 0,5H), 9,56 (d, *J* 9,5 Hz, 0,5H), 9,44 (s, 0,5H), 9,27 (s, 0,5H), 8,92-8,84 (m, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,54-8,50 (m, 1H), 8,38 (m, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 8,25 (m, 0,5H), 8,24-8,17 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 0,5H), 7,17 (m, 0,5H), 6,72-6,59 (br m, 1H), 3,46 (s, 1,5H), 3,44 (s, 1,5H), 2,21 (s, 1,5H), 1,63 (s, 1,5H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 541,0 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,62 y 1,66 minutos.

## Ejemplo 37

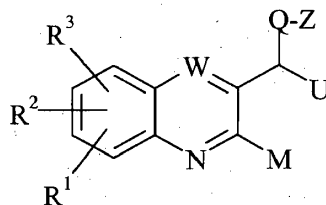
*N*-{(*R*)-1-[8-(Metanosulfonyl)-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

El Intermedio 99 (870 mg, 2,28 mmol) y el Intermedio 30 (669 mg, 2,74 mmol) en DCM se calentaron bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre DCM y disolución de hidrogenosulfato de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía (30-70% etanol-agua) en sílice de fase inversa C-18 dio el compuesto del título (350 mg) δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,60 (d, *J* 9,1 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* 4,2, 1,4 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,22 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J* 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,54 (s, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) 511 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,87 minutos.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde

U representa  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  o  $-CH_2F$ ;

Q representa oxígeno, azufre,  $N-R^4$  o un enlace covalente;

10 Z representa un resto heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido que consiste en dos anillos aromáticos de seis miembros condensados, conteniendo el resto heteroarilo Z al menos un átomo de nitrógeno y estando enlazado al resto de la molécula mediante un átomo de carbono;

M representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes;

W representa  $C-R^5$  o N;

15  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), heteroaril-alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil( $C_{1-6}$ )-tio, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfinilo, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo, amino, alquil( $C_{1-6}$ )-amino, dialquil( $C_{1-6}$ )-amino, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilamino, formilo, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilo, carboxi, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilo, aminocarbonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, dialquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo o dialquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo;

20  $R^4$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

$R^5$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ .

2. Un derivado de N-óxido de un compuesto de fórmula (I) definido en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde U representa  $-CF_3$ .

25 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde el átomo de carbono al que están unidos directamente los restos  $-Q-Z$  y  $-CF_3$  está en la configuración (R).

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Q representa  $N-R^4$ .

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde  $R^4$  representa hidrógeno o metilo.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Z representa quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naffitridinilo, pirido-pirimidinilo o pteridinilo, todos de cuyos grupos están enlazados al resto de la molécula mediante un átomo de carbono, y cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil( $C_{1-6}$ )-tio, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfinilo, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo, amino, alquil( $C_{1-6}$ )-amino, dialquil( $C_{1-6}$ )-amino, arilamino, alcoxi( $C_{1-6}$ )-aril-  
35 alquil( $C_{1-6}$ )-amino, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilamino, alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilamino, formilo, alquil( $C_{2-6}$ )-carbonilo, cicloalquil( $C_{3-6}$ )-carbonilo, heterocicloalquil( $C_{3-6}$ )-carbonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-heterocicloalquil( $C_{3-6}$ )-carbonilo, carboxi, alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilo, aminocarbonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, dialquil( $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo y dialquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde Z representa pirido[3,2-d]-pirimidin-4-ilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde M representa fenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo o triazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), arilo monocíclico y heteroarilo monocíclico.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde M representa fenilo, piridinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde M representa piridinilo.

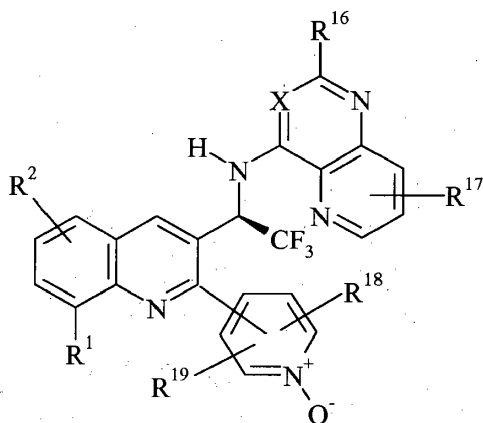
12. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde M representa metilpiridinilo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde W representa C-R<sup>5</sup>.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en donde R<sup>5</sup> representa hidrógeno.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA); o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron en la reivindicación 1;

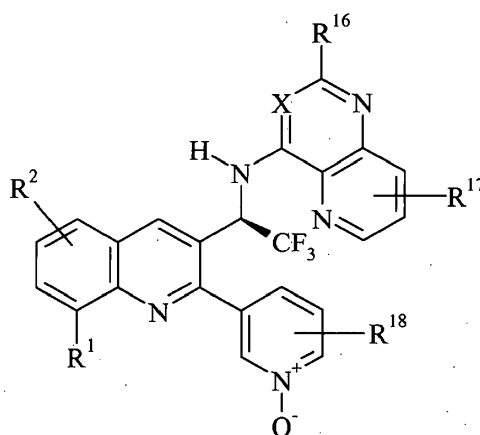
X representa N o CH;

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino o dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino; y

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo o aminocarbonilo.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en donde R<sup>19</sup> representa hidrógeno.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, representado por la fórmula (IIB), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIB)

en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron en la reivindicación 1; y

5 X,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son como se definieron en la reivindicación 16.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde X representa N.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde  $R^{16}$  representa hidrógeno.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en donde  $R^{17}$  representa hidrógeno.

10 22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, en donde  $R^{18}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

23. Un compuesto según la reivindicación 22, en donde  $R^{18}$  representa hidrógeno.

24. Un compuesto según la reivindicación 22, en donde  $R^{18}$  representa metilo.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo o alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo.

15 26. Un compuesto según la reivindicación 25, en donde  $R^1$  representa cloro.

27. Un compuesto según la reivindicación 25, en donde  $R^1$  representa trifluorometilo.

28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde  $R^2$  representa hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

29. Un compuesto según la reivindicación 28, en donde  $R^2$  representa hidrógeno.

20 30. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-fenilquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

25 *N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(4-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

*N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]-pirimidin-4-ilamina;

- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(5-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il-amina;
- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(6-metoxipirazin-2-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5 *N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(6-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[8-metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[8-metil-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 10 *N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[7-fluoro-8-metil-2-(5-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[2-(piridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 15 *N*-{(R)-1-[2-(1-oxipiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[2-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[2-(6-metil-1-oxipiridin-3-il)-5,6,8-trifluoroquinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-(1-oxipirido-[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amina;
- 20 *N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-*N*-(1-oxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amina;
- N*-{(S)-1-[8-cloro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(S)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(R)-1-[2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 *N*-{(R)-1-[8-cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-{(R)-1-[2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)-8-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[8-(metanosulfonil)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-{(R)-1-[8-(metanosulfonil)-2-(2-metil-1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina; y
- N*-{(R)-1-[8-(metanosulfonil)-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.
- 30 31. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
32. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que se indica la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.
- 35 33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
34. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que se indica la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.
- 40

35. *N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina según la reivindicación 1.
36. *N*-{(*R*)-1-[8-Cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativa, metabólica, oncológica, nociceptiva u oftálmica.
- 5
37. Una composición farmacéutica según la reivindicación 33, que comprende *N*-{(*R*)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
38. El uso de *N*-{(*R*)-1-[8-cloro-2-(1-oxipiridin-3-il)quinolin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativa, metabólica, oncológica, nociceptiva u oftálmica.