

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 269**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/US2013/065013**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14062658**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13786564 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2909192**

54 Título: **Moduladores de quinolinailo enlazados a metileno de RORγt**

30 Prioridad:

**16.10.2012 US 201261714419 P**  
**13.11.2012 US 201261725528 P**  
**14.03.2013 US 201361782257 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.09.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LEONARD, KRISTI A.;**  
**BARBAY, KENT;**  
**EDWARDS, JAMES P.;**  
**KREUTTER, KEVIN D.;**  
**KUMMER, DAVID A.;**  
**MAHAROOF, UMAR;**  
**NISHIMURA, RACHEL;**  
**URBANSKI, MAUD;**  
**VENKATESAN, HARIHARAN;**  
**WANG, AIHUA;**  
**WOLIN, RONALD L.;**  
**WOODS, CRAIG R.;**  
**PIERCE, JOAN;**  
**GOLDBERG, STEVEN;**  
**FOURIE, ANNE y**  
**XUE, XIAOHUA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 632 269 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

Moduladores de quinolinilo enlazados a metileno de ROR $\gamma$ t

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos de quinolina sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR $\gamma$ t, y composiciones farmacéuticas para uso de los mismos. Más particularmente, los moduladores ROR $\gamma$ t son útiles para prevenir, tratar o aliviar un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por ROR $\gamma$ t.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Receptor nuclear gamma t (ROR $\gamma$ t) relacionado con ácido retinoico es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmune, y un factor de transcripción clave que impulsa diferenciación celular Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4<sup>+</sup>, que expresa CCR6 en su superficie para mediar su migración a los sitios de inflamación, y dependiente de la estimulación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células Th17 producen varias citocinas proinflamatorias incluyendo IL-17A, IL-17F, IL-21, y IL-22 (Kom, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 y Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.), que estimulan las células del tejido para producir un panel de quimiocinas inflamatorias, citoquinas y metaloproteasas, y promover el reclutamiento de granulocitos (Kolls, J.K. y A. Linden (2004) "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L.K., M.J. James, et al. (2004) "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell action in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82 (1): 1-9). Células Th17 han demostrado ser la población patogénica principal en varios modelos de inflamación, incluyendo artritis autoinmune de colágeno inducido (CIA) y la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006) "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6 (4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17" *Trends Immunol* 27 (1): 17-23.). Los ratones deficientes en ROR $\gamma$ t son saludables y se reproducen normalmente, pero han demostrado diferenciación de células Th17 *in vitro*, una población de células Th 17 *in vivo* significativamente reducida, y la disminución de la susceptibilidad a EAE (Ivanov, II, BS McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126 (6): 1121-33.). Los ratones deficientes para IL-23, una citoquina necesaria para la supervivencia de las células Th17, dejan de producir células Th17 y son resistentes a EAE, CIA y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 es la citoquina crítica para la inflamación autoinmune del cerebro" *Nature* 421 (6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201 (2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006) "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6" *J Clin Invest* 116 (5): 1310-6.). De acuerdo con estos descubrimientos, un anticuerpo monoclonal anti-IL-23-especifico bloquea el desarrollo de la inflamación de tipo psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting Edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185 (10): 5688-91).

40 En los seres humanos, una serie de observaciones apoya el papel de la vía de IL-21/Th17 en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. IL-17, la citoquina clave producida por células Th17, se expresa en niveles elevados en una variedad de enfermedades alérgicas e autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchała, et al. (2003). "Interleukin-17 en el esputo se correlaciona con la hiperreactividad de vía aérea a metacolina." *Respir Med* 97 (6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52 (1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8 (5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis" *J Allergy Clin Immunol* 130 (1): 145-154 e9) Además, los estudios genéticos humanos han demostrado asociación de los polimorfismos en los genes para receptores de superficie celular Th17, IL-23R y CCR6, con la susceptibilidad a IBD, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA) y la psoriasis (Gazouh, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL-23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease" *World J Gastroenterol* 16 (14): 1753-8. Núñez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL-23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9 (4): 289-93.; Bowes, J. y A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10 (52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Nat Genet* 42 (6) 515-9.).

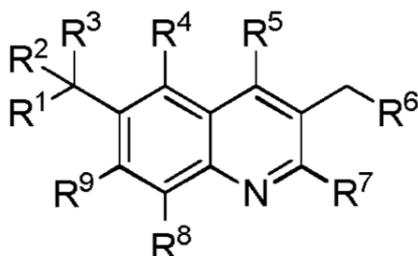
55 Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 bloqueando tanto IL-12 como IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más), con psoriasis moderada a severa en placas, que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, los anticuerpos monoclonales que se dirigen específicamente sólo a IL-23, para inhibir de manera más selectiva el subconjunto Th17, están también en desarrollo clínico para la psoriasis (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" *Nat Biotech* 29, 563-566), implicando además el importante papel de la vía Th17 impulsada por IL-23 y ROR $\gamma$ t en esta enfermedad. Los resultados de los últimos estudios clínicos de fase II apoyan fuertemente esta hipótesis, ya que receptor anti-IL-17 y anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 demostraron altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." *N Engl J Med* 2012 366 (13): 1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis" *N Engl J Med* 366 (13): 1190-9.). Anticuerpos anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en los primeros ensayos en la RA y uveítis (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of A1N457, a fully human antibody to interleukin-17A, en la psoriasis, la artritis reumatoide y uveítis. *Sci Transl Med* 2, 5272.).

Todas las pruebas enumeradas apoyan la inhibición de la vía de Th17 mediante la modulación de la actividad ROR $\gamma$ t como una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

5 W02012/064744 "proporciona compuestos de tetrahydroquinolina y afines, a composiciones farmacéuticas, métodos para inhibir la actividad ROR $\gamma$ , reduciendo la cantidad de IL-17 en un sujeto, y el tratamiento de trastornos inmunológicos y trastornos inflamatorios utilizando tal tetrahydroquinolina y compuestos relacionados".

## RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



25 Fórmula I

donde:

30  $R_1$  es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; en el que dicho piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, indolilo benzimidazolilo, quinolinilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con  $-C(O)C_{(1-4)}alquilo$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHC_{(1-2)}alquilo$ ,  $C(O)N(C_{(1-2)}alquilo)_2$ ,  $NHC(O)C_{(1-4)}alquilo$ ,  $NHSO_2C_{(1-4)}alquilo$ ,  $C_{(1-4)}alquilo$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-4)}alquilo$ ,  $N(C_{(1-4)}alquilo)_2$ ,  $-(CH_2)_3OCH_3$ ,  $SC_{(1-4)}alquilo$ ,  $OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{(1-4)}alquilo$ ,  $C(O)CF_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $alquilo$   $SO_2NHC_{(1-2)}alquilo$ ,  $SO_2N(C_{(1-2)}alquilo)_2$ ,  $C(O)NHSO_2CH_3$ , o  $OCH_2OCH_3$ ; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $Cl$ ,  $C_{(1-2)}alquilo$ ,  $SCH_3$ ,  $OC_{(1-2)}alquilo$ ,  $CF_3$ ,  $-CN$ , y  $F$ ; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}alquilo$ ,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-2)}alquilo$ ; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con  $C_{(1-2)}alquilo$ ; y dichos piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $C(O)NHC_{(1-2)}alquilo$ ,  $C(O)N(C_{(1-2)}alquilo)_2$ ,  $NHC(O)C_{(1-4)}alquilo$ ,  $NHSO_2C_{(1-4)}alquilo$ ,  $C(O)CF_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $SO_2NHC_{(1-2)}alquilo$ ,  $SO_2N(C_{(1-2)}alquilo)_2$ ,  $C(O)NHSO_2CH_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-4)}alquilo$ ,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$  (incluyendo  $-(CH_2)_3OCH_3$ ),  $SC_{(1-4)}alquilo$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-4)}alquilo$ ;

45  $R^2$  es triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, azetidina-3-ilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo,  $N-C_{(1-3)}alquilo$ -piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, o imidazolilo; en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $C_{(1-2)}alquilo$ ,  $SCH_3$ ,  $OC_{(1-2)}alquilo$ ,  $CF_3$ ,  $-CN$ ,  $F$ , y  $Cl$ ; y dicho piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}alquilo$ ,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , o  $C_{(1-2)}alquilo$ ; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}alquilo$ ,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-2)}alquilo$ ; y dicho tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con  $C_{(1-2)}alquilo$ ; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos de  $CH_3$ ;

60  $R_3$  es  $H$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ , o  $NH_2$ ;

$R_4$  es  $H$  o  $F$ ;

$R^5$  es  $H$ ,  $Cl$ ,  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $SC_{(1-4)}alquilo$ ,  $OC_{(1-4)}alquilo$ ,  $OH$ ,  $C_{(1-4)}alquilo$ ,  $N(CH_3)OCH_3$ ,  $NH(C_{(1-4)}alquilo)$ ,  $N(C_{(1-4)}alquilo)_2$ , o 4-hidroxi-piperidinilo;

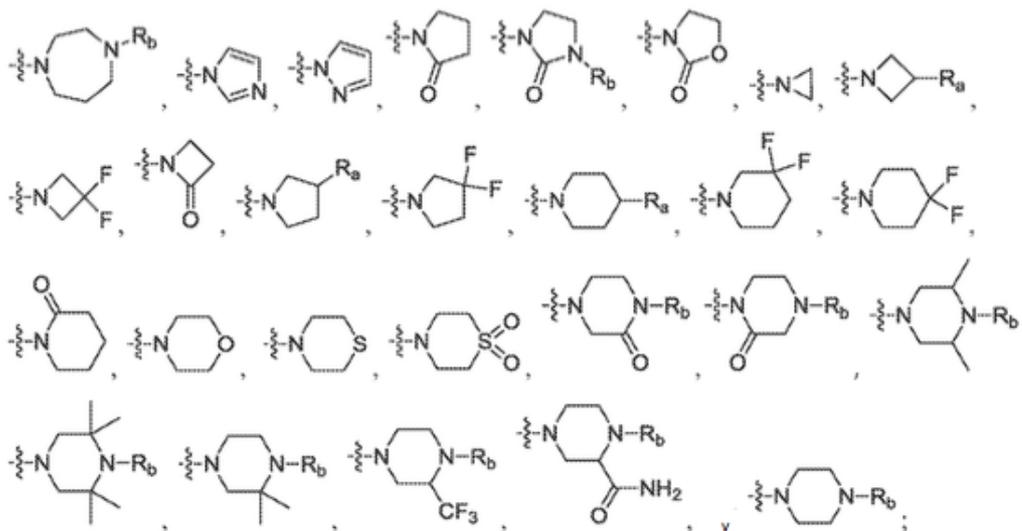
65  $R_6$  es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dichos pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo o están opcionalmente sustituidos con  $Cl$ ,  $F$ ,  $CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $OC_{(1-4)}alquilo$ ,  $-CN$ ,  $CONH_2$ ,  $SO_2NH_2$ , o  $SO_2CH_3$ ; y en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con  $OCF_3$ ,  $SO_2C_{(1-4)}alquilo$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo,  $C_{(1-4)}alquilo$ ,  $C_{(3-4)}cicloalquilo$ ,  $OC_{(1-4)}alquilo$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON(CH_3)_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $CO_2H$ ,  $OH$ ,  $CH_2OH$ ,  $NHCOC_{(1-2)}alquilo$ ,  $COC_{(1-2)}alquilo$ ,  $SCH_3$ ,  $CO_2C_{(1-4)}alquilo$ ,  $NH_2$ ,  $NHC_{(1-2)}alquilo$ , o  $OCH_2CF_3$ , en el que la selección de

cada sustituyente opcional es independiente, y en el que dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH<sub>3</sub>,

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>), CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en el que dichos fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, y OCH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o OH;

R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>ciclopropilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es H, C<sub>(1-3)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, (incluyendo OCH<sub>3</sub>) CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, -CN o F;

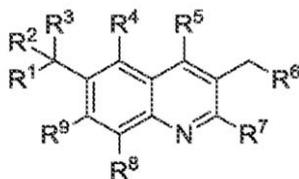
R<sup>9</sup> es H, o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo) (hidroxi) (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo) metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etilo) acetamida y (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-ilo) quinolina-6-ilo) (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol excluidos de la realización.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula 1.



Fórmula I

donde:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; en el que dichos piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, benzinridazolilo, indolilo, quinolinilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-</sub>

4)alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHC(2)alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, y F; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos tiadiazol y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos piridilo, piridina-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub> (incluyendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>), SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

R<sup>2</sup> es triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, pvrazoloyi, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, azetidina-3-ilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-3)</sub>alquilo-piperidinilo tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, o imidazolilo; en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, F, y Cl; y dichos piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, o C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y Cu) alquilo; y dicho tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos de CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H, o F;

R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

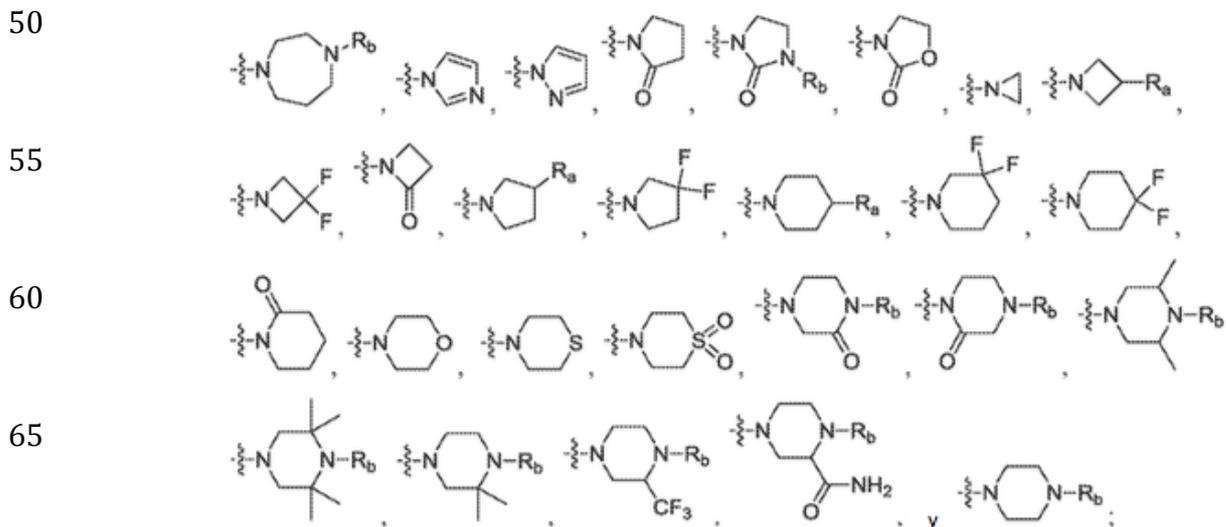
R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo;

donde dichos pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo o están opcionalmente sustituidos con Cl, F, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, -CN, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>cicloalquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo, COC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en el que la selección de cada sustituyente opcional es independiente; en el que dicho pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>), CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; donde dicho fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, CH, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, alquilo C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, F, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o OH;  
 R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es H, C<sub>(1-3)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, (incluyendo OCH<sub>3</sub>) CF, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, -CN, o F;  
 R<sup>9</sup> es H o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo) quinolina-6-ilo) bis (1,2,5-trimetilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1H-pirazol-1-ilo) bencilo)-6-((4-clorofenilo) (hidroxi) (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxiquinolina-2-ilo)oxi)etilo)acetamida y (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la realización.

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dichos piperidinilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, pirazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, o quinolinilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, -CN, y F; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>); y dicho piridilo, y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub> (incluyendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>), SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

R<sup>2</sup> es 1-metilo triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-3)</sub>alquilo-piperidinilo (incluyendo N-C<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo), tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo; en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, F, y Cl; y dicho piridilo y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>); y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>); y dicho que 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos adicionales CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> es H, o F;

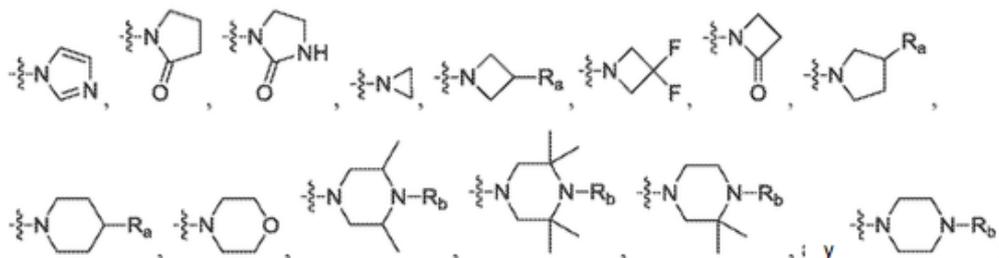
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxipiperidinilo;

R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), C<sub>(3-4)</sub>cicloalquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo), COC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo COCH<sub>3</sub>), o SCH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, o pirimidinilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden tomarse juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, F, o OH,

R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo (Incluyendo C(O)(CH<sub>3</sub>), SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;

$R^8$  es H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , o F;

$R^9$  es H, o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-(4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxiquinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la realización.

En otra realización de la invención:

$R^1$  es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dichos piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con  $C(O)C_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $C(O)CH_3$ ),  $C(O)NH_2$ ,  $C_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $CH_3$ , y  $CH_2CH_3$ ),  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $OCH_3$ ),  $N(C_{(1-4)})_2$  (incluyendo  $N(CH_3)_2$ ),  $-(CH_2)_3OCH_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $SCH_3$ ),  $OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $CO_2C(CH_3)_3$ ),  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ , o  $OCH_2OCH_3$ ; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en  $Cl$ ,  $OCH_3$ , y  $CH_3$  y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos  $CH_3$ ;

$R^2$  es 1-metilo triazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, 1-metilo pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1*H*-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N- $C_{(1-2)}$ alquilopiperidinilo, tiazolilo, piridazilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, o 1- $C_{(1-2)}$ alquilo imidazolilo; en el que dicho 1- $C_{(1,2)}$ alquilo imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$  adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $SCH_3$ , y  $Cl$ ; y dicho piridilo y piridilo N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $Cl$ , y  $CH_3$ ; y dichos tiazolilo, oxazolilo y isoxazolilo opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos  $CH_3$ ; y dicho 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$  adicionales;

$R^3$  es H, OH, OCH, o  $NH_2$ ;

$R^4$  es H, o F;

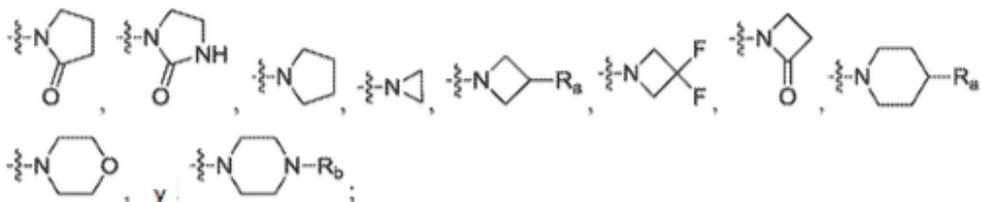
$R^5$  es H,  $Cl$ ,  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $SCH_3$ ),  $OC_{(1-4)}$ alquilo, (incluyendo  $OCH_{(1-3)}$ alquilo)OH,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $N(CH_3)OCH_3$ ,  $NH(C_{(1-4)})$ alquilo (incluyendo  $NH(C_{(1-2)})$ alquilo),  $N(C_{(1-4)})_2$ , (incluyendo  $N(C_{(1-2)})$ alquilo) $_2$ , o 4-hidroxi-piperidinilo;

$R^6$  es fenilo, piridilo, bcnzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con  $OCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $CHF_2$ , pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $CO_2H$ ,  $OH$ ,  $CH_2OH$ ,  $NHCOCH_3$ , o  $COCH_3$ ;

$R^7$  es H,  $Cl$ ,  $-CN$ ,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $OC_{(1-4)}$ alquilo $CF_3$  (incluyendo  $OCH_2CF_3$ ),  $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $OCH_2CH_2OCH_3$ ),  $CF_3$ ,  $SCH_3$ ,  $NA^1A^2$ ,  $C(O)NA^1A^2$  (incluyendo  $C(O)NHCH_3$ ),  $N(CH_3)C_{(2-4)}$ alquilo $NA^1A^2$  (incluyendo  $N(CH_3)-CH_2CH_2NA^1A^2$ ),  $OC_{(2-4)}$ alquilo $NA^1A^2$  (incluyendo  $OCH_2CH_2NA^1A^2$ ),  $OC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $OC_{(1-3)}$ alquilo),  $OCH_2$ -(1-metilo)-imidazol-2-ilo, imidazolilo, furilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo; en el que dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo  $CH_3$ ;

$A^1$  es H, o  $C_{(1-4)}$ alquilo;

$A^2$  es H,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $C_{(1-4)}$ alquilo $C_{(1-4)}$ alquilo,  $C_{(1-4)}$ alquiloH,  $C(O)C_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $C(O)C_{(1-2)}$ alquilo), o  $OC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $OCH_3$ ); o  $A^1$  y  $A^2$  pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



$R_a$  es H, F,  $OC_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $OCH_3$ ), o OH;

$R_b$  es  $C_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo  $CH_3$ ),  $C(O)CH_3$ , o fenilo;

$R^8$  es H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , o F;

$R^9$  es H, o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-(4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxiquinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la realización.

En otra realización de la invención:

$R^1$  es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con  $SO_2CH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $OCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_3)_3OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $OH$ ,

CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolil, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es 1-metilo-1,2,3-triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo pirazol-4-ilo, pirimidina-5-ilo, piridazilo, pirazina-2-ilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1*H*-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazol-5-ilo, 1-(3-metoxipropilornidazol-5-ilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo (incluyendo 1-etilo imidazol-5-ilo 1-metilo imidazol-5-ilo); en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo (incluyendo 1-metilo imidazol-5-ilo) está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub> adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de SCH<sub>3</sub>, y Cl; y dicho piridilo, y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH<sub>3</sub>, -CN, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, y CH<sub>3</sub>; y dicho tiazol-5-ilo, y dicho isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH<sub>3</sub>; y dicho 1-metilo pirazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H, o F;

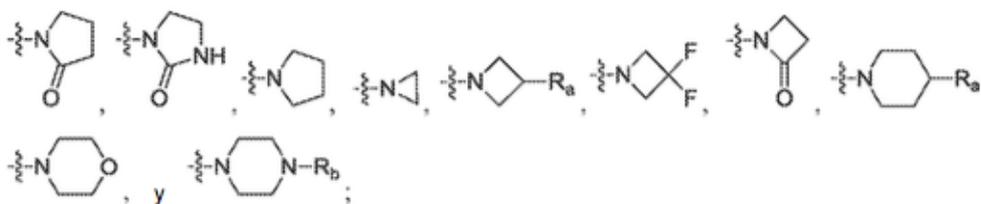
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-2)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF, CHF<sub>3</sub>, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, F o CN;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo C<sub>(1-3)</sub>alquilo), OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, o pirimidina-5-ilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en.



R<sub>a</sub> es H, F, OCH<sub>3</sub>, o OH;

R<sub>b</sub> es CH<sub>3</sub>, o fenilo;

R<sup>8</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, ORF;

R<sup>9</sup> es H, o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilopiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo) metanol están excluidos de la realización.

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrahidropirano, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, o oxazolilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, imidazolilo, y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, o N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos de CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, 1,2-dimetilo imidazol-5-ilo o 1-metilo imidazol-5-ilo;

R<sup>3</sup> es OH, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, o N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>;

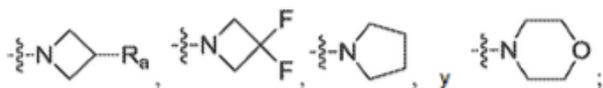
R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dicho piridilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con pirazo-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F o -CN;

R<sup>7</sup> es Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, 1-metilo imidazol-2-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5



10

$R_8$  es OH, OCH<sub>3</sub>, F o H;  
 $R^8$  es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;  
 $R^9$  es H;  
 y, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En otra realización de la invención:

$R^1$  es imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, u oxazolilo; donde dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo, fenilo están opcionalmente sustituidos con C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH, y en el que dichos triazolilo, oxazolilo, tiazolilo ácido están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

20

$R^2$  es 1-metilo-1,2,3- triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, 1,2-dimetilo imidazol-5-ilo, o 1-metilo imidazol-5-ilo;

$R^3$  es OH;

$R^4$  es H;

$R^5$  es H, Cl, -CN, CH<sub>3</sub>, CH, o OCH<sub>3</sub>;

25

$R^6$  es fenilo, tiofen-2-ilo, o benzotiofen-2-ilo; en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>, o -CN;

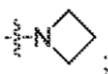
$R^7$  es Cl, -CN, CH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub> o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;

30

A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo que es:

35



$R^8$  es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;

$R^9$  es H;

40

y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

$R^1$  es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; en el que dicho piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, quinolinilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CO<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OCN<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub> -CN, y F; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl y C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos tiadiazol y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dicho piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub> (incluyendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>), SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

60

$R^2$  es triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-3)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, (3-metoxipropilo)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, o imidazolilo; en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub> -CN, F, y Cl; y dicho piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, o C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>,

65

CF<sub>3</sub>, F, Cl y C<sub>(1-2)</sub>alquilo y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos CH<sub>3</sub>:

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H, o F;

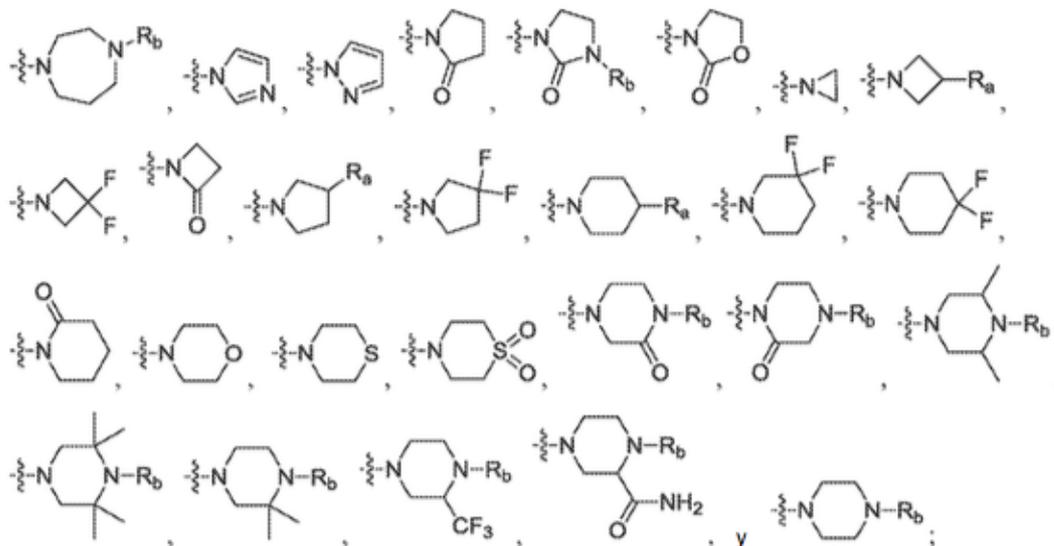
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxipiperidinilo;

R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; donde dichos pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo o están opcionalmente sustituidos con Cl, F, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, -CN, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y en el que dicho fenilo o dicho piridilo están opcionalmente sustituidos hasta dos veces con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, trinzolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo C<sub>(3-4)</sub>cicloalquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo, COC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en el que la selección de cada sustituyente opcional es independiente; y en donde dicho pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>), CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, fenilo tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en el que dicho fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres substitjcnts seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, y OCH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo,

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en



R<sub>a</sub> es H OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, F, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o OH;

R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es H, C<sub>(1-3)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, (incluyendo OCH<sub>3</sub>) CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, CN, o F;

R<sup>9</sup> es H, o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo))bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1H)-1H-pirazol)bencilo-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)methanol se excluyen de la forma de realización.

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, pirazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, o quinolinilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en Cl, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), SC<sub>13</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, -CN, y F; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>); y dicho piridilo, y piridilo N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo

constituido por SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub> (incluyendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>), SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

R<sup>2</sup> es 1-metilo triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo N-acetilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-3)</sub>alquilo-pirazolilo (incluyendo N-C<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo), tiazolilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo; en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>imidazolilo alquilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, F, y Cl; y dicho piridilo, y pv piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>); y dicho tiazolilo, oxazolilo y isoxazolilo se sustituyen opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>); y dicho 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H o F;

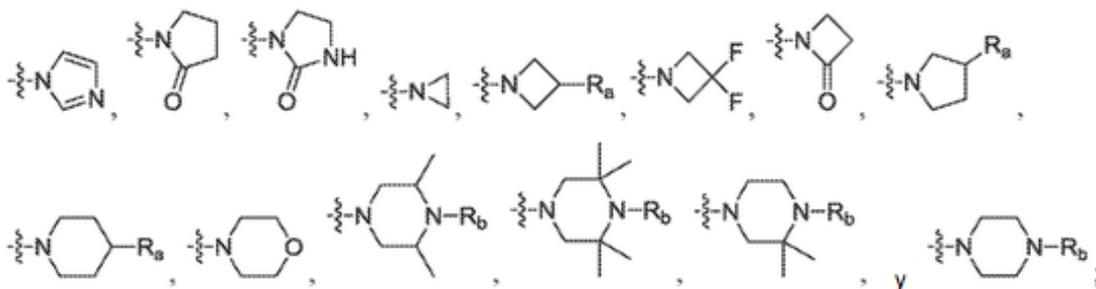
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), C<sub>(3-4)</sub>cicloalquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo NHCOC<sub>(1-2)</sub>alquilo), COC<sub>(1-2)</sub>alquilo (incluyendo COCH<sub>3</sub>), o SCH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metiimidazol-2-ilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, o pirimidinilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, F o OH;

R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo C(O)CH<sub>3</sub>), SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;

R<sup>9</sup> es H o F;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo)-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la realización.

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo C(O)CH<sub>3</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>, y CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub> (incluyendo N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo SCH<sub>3</sub>), OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es triazolilo 1-metilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo N-acetilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo; en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de SCH<sub>3</sub>, y Cl; y dichos piridilo, y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH, -CN, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, y CH<sub>3</sub>; y dichos

tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub>; y dicho 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H o F;

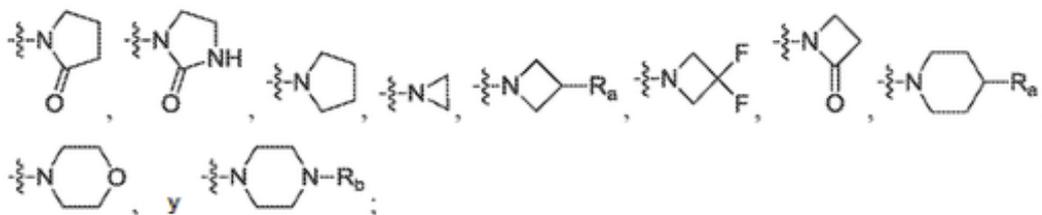
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo SCH<sub>3</sub>), OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (incluyendo OC<sub>(1-3)</sub>alquilo) OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo) (incluyendo NH(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, (incluyendo N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>), o 4-hidroxi-piperidinilo;

R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)CH<sub>3</sub>, o COCH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub> (incluyendo OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), OCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo C(O)NHCH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>) C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>), OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (incluyendo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>), OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OC<sub>(1-3)</sub>alquilo), OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, imidazolilo, furilo, pirazolilo, piridilo, o pirimidinilo; en el que dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo C(O)C<sub>(1-2)</sub>alquilo), o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>); o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede tomarse en conjunto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, F, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), o OH;

R<sub>b</sub> es C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), C(O)CH<sub>3</sub>, o fenilo;

R<sup>8</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OCR, o F;

R<sup>9</sup> es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo metanol) se excluyen de la forma de realización.

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>, y en el que dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos de CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es 1-metilo-1,2,3-triazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, 1-metilo pirazol-4-ilo, pirimidina-5-ilo, piridazilo, pirazina-2-ilo, isoxazolilo, N-acetilo piperidinilo, 1H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, N-C<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazol-5-ilo, 1-(3-metoxipropilo)imidazol-5-ilo, 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo (incluyendo 1-etilo imidazol-5-ilo y 1-metilo imidazol-5-ilo); en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo (incluyendo 1-metilo imidazol-5-ilo) está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de SCH<sub>3</sub>, y Cl; y dicho piridilo y piridilo N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH<sub>3</sub>, ON, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> Cl, y CH<sub>3</sub>; y dichos tiazol-5-ilo, y dicho isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub>; y dicho 1-metilo pirazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub> adicionales;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H o F;

R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo (incluyendo OCH<sub>3</sub>), OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-2)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

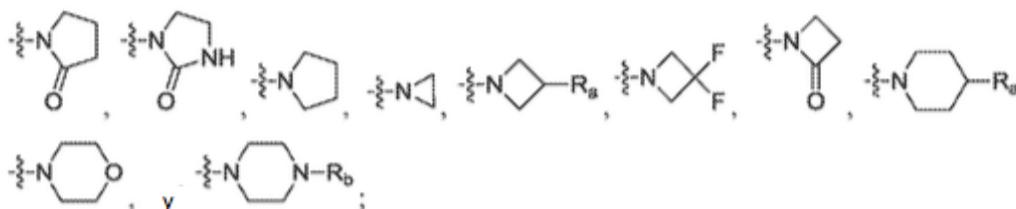
R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dicho piridilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con OCF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, o -CN;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo (incluyendo C<sub>(1-3)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, o pirimidina-5-ilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;  
 A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-2)</sub>alquilo. o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5

10



15

R<sub>a</sub> es H, F, OCH<sub>3</sub>, o OH;  
 R<sub>b</sub> es CH<sub>3</sub>, o fenilo;  
 R<sub>c</sub> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;  
 R<sub>d</sub> es H, o F;

20

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxi)quinolina-2-ilo)oxi)etil)acetamida y (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la realización.

25

En otra realización de la invención:

30

R<sup>1</sup> es imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, u oxazolilo; en el que dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo, y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, 1,2-dimetilo imidazol-5-ilo o 1-metilo imidazol-5-ilo;

35

R<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OH, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>;

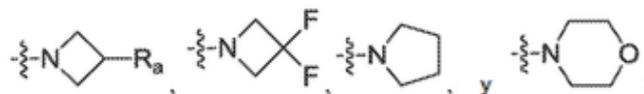
R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F o CN;

40

R<sup>7</sup> es Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, 1-metilo imidazol-2-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;  
 A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden tomarse juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

45



50

R<sub>8</sub> es OH, OCH<sub>3</sub>, F;  
 R<sub>9</sub> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;  
 R<sub>d</sub> es H;

y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos

55

En otra realización de la invención:

R<sup>1</sup> es imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, u oxazolilo; donde dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo, y fenilo están opcionalmente sustituidos con C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

60

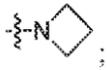
R<sub>2</sub> es 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo 1-metilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, 1,2-dimetilo imidazol-5-ilo, o 1-metilo imidazol-5-ilo;

65

R<sup>3</sup> es OH;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup> es fenilo, tiofen-2-ilo, o benzotiofen-2-ilo; en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub> o CN;  
 R<sup>7</sup> es Cl, -CN, CH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;  
 A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede tomarse juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo que es:

5

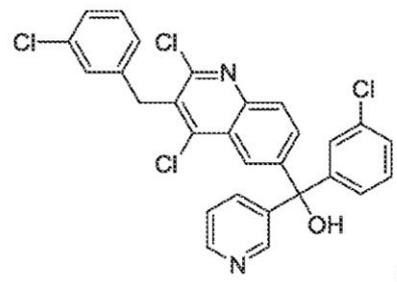
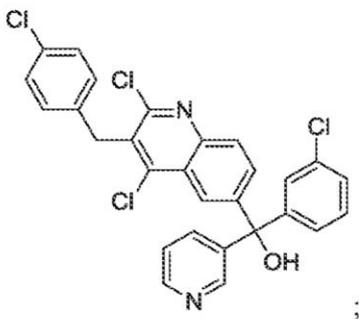
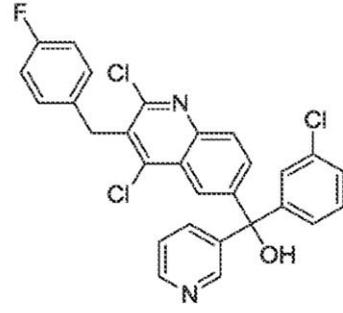
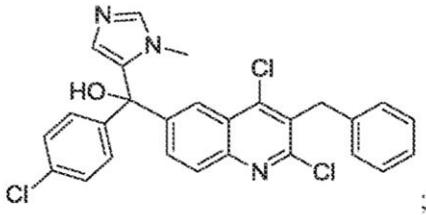


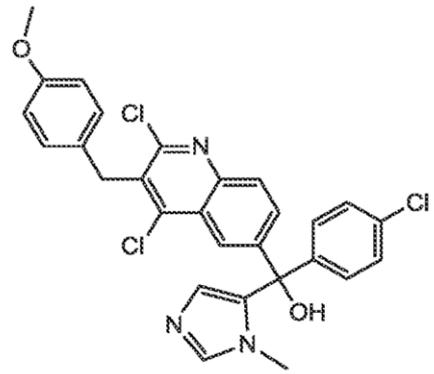
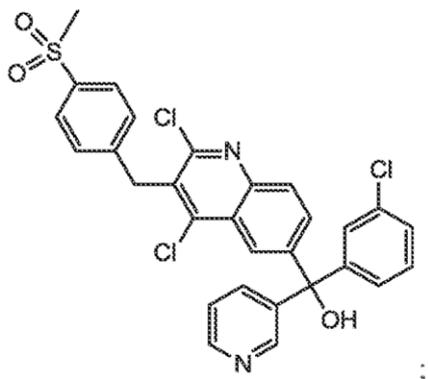
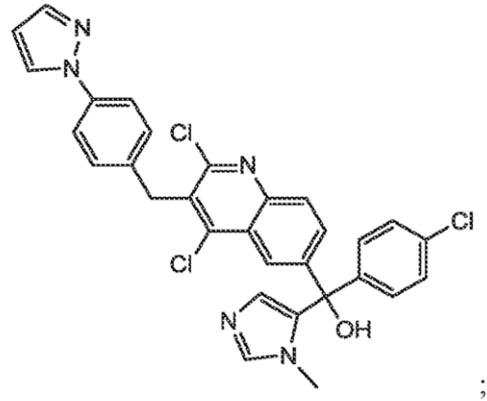
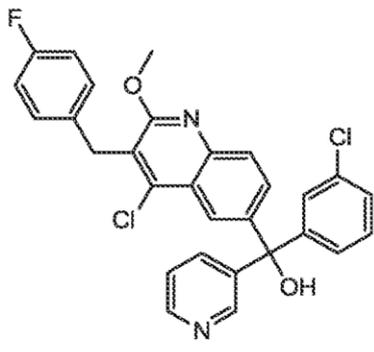
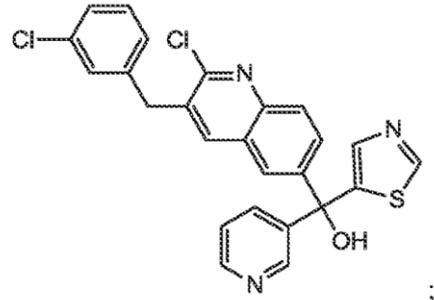
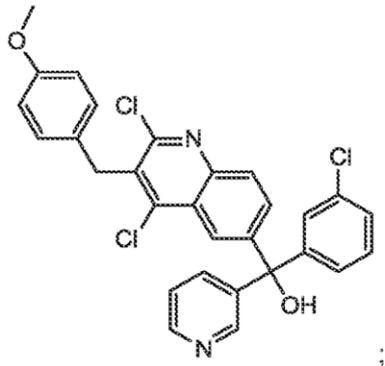
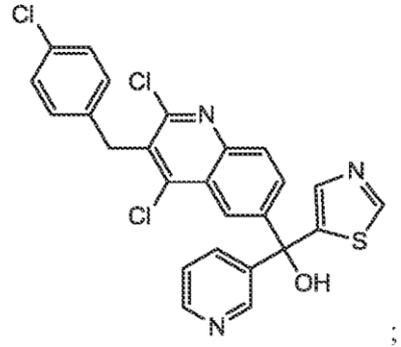
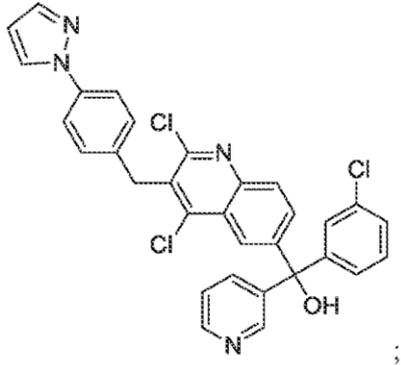
R<sup>8</sup> es H, CH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;

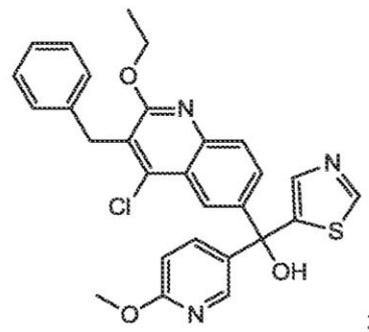
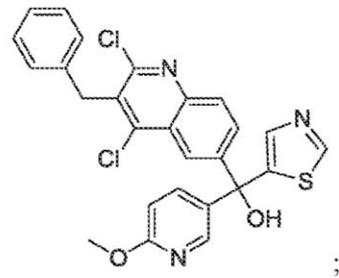
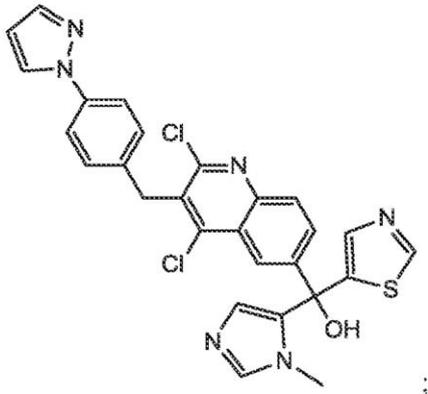
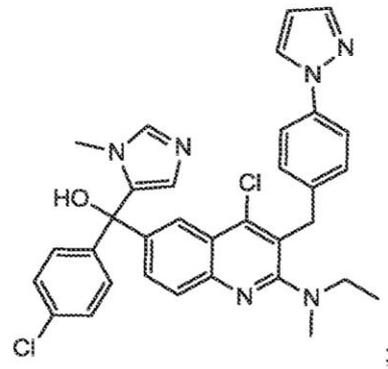
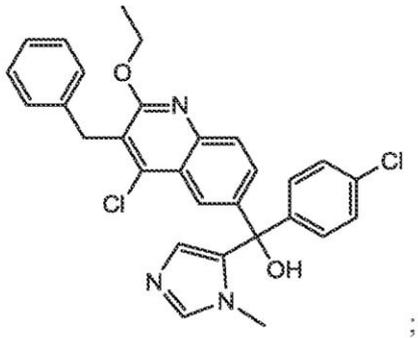
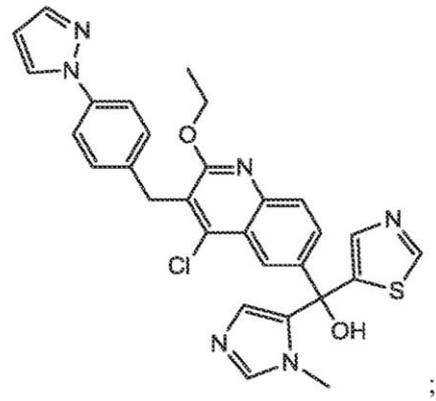
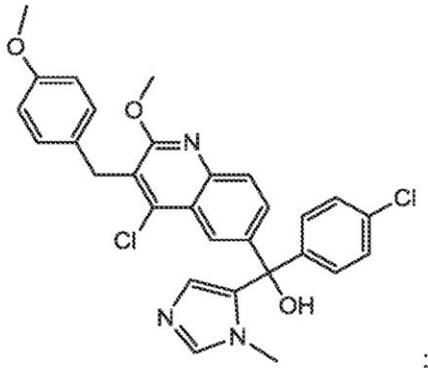
R<sup>9</sup> es H;

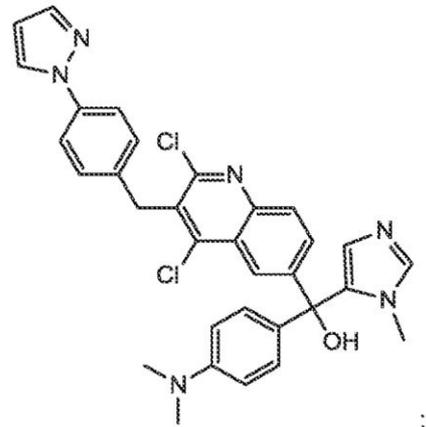
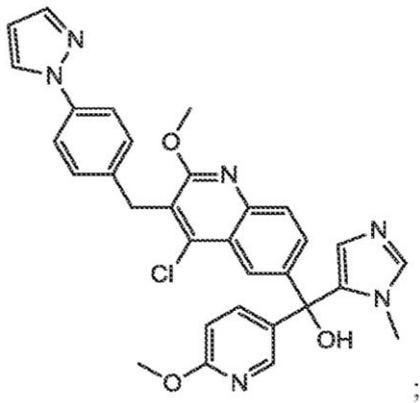
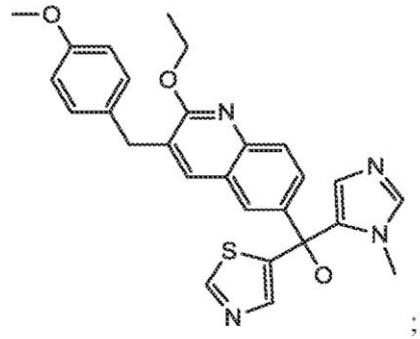
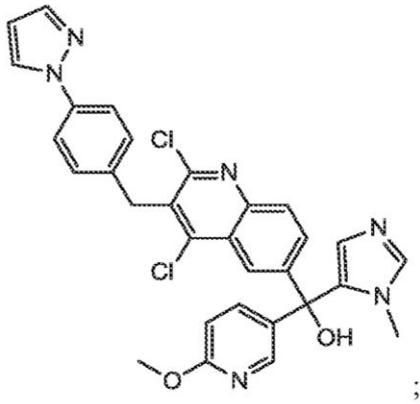
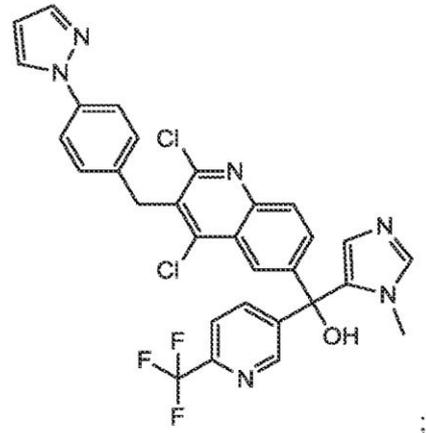
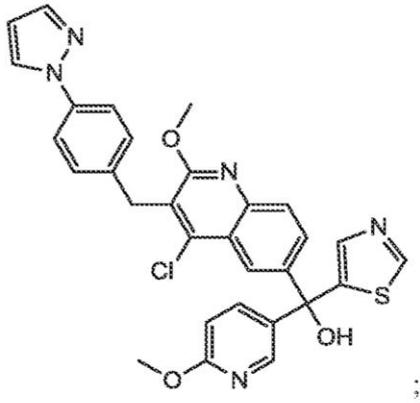
10 sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos.

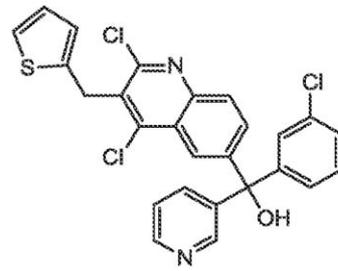
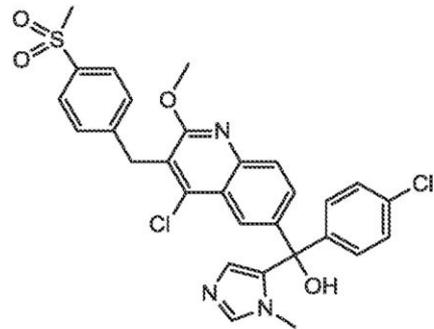
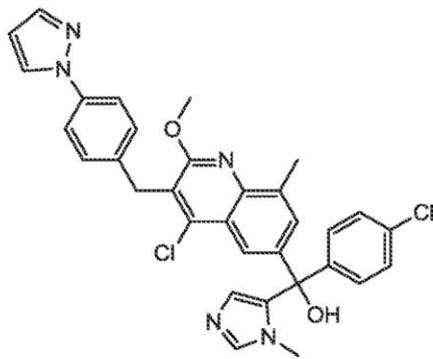
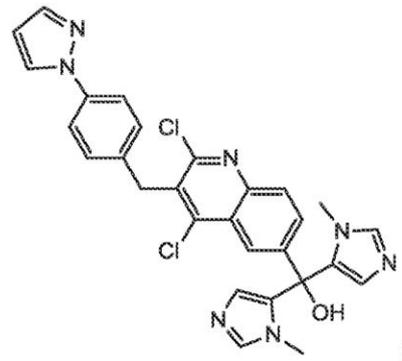
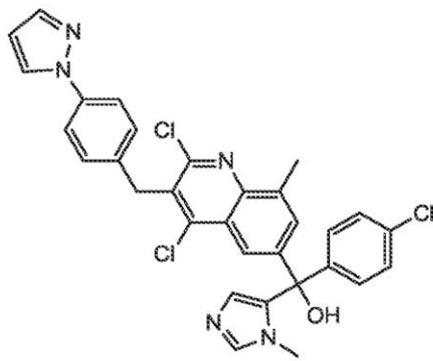
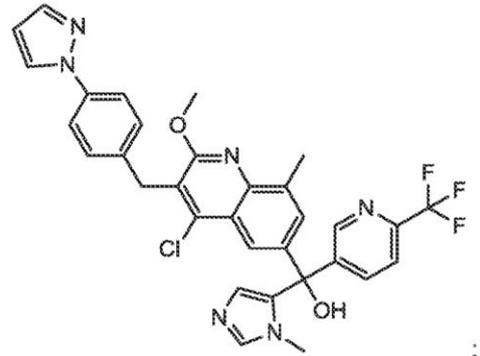
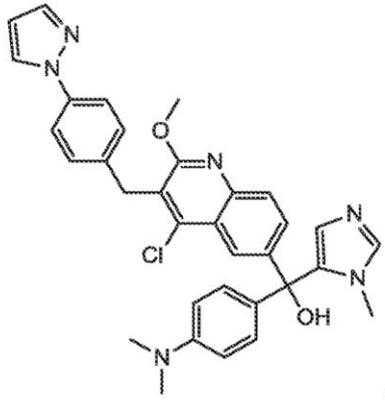
Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

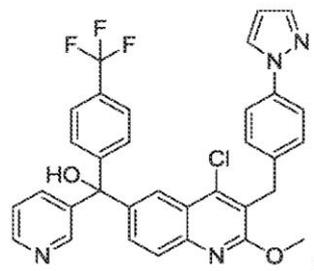
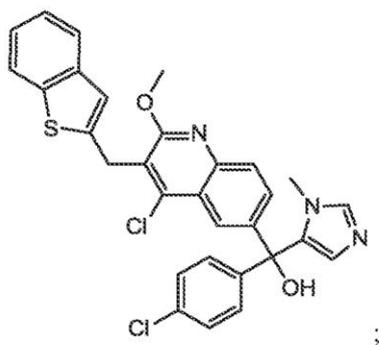
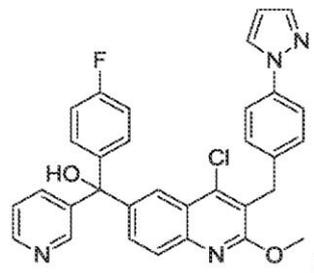
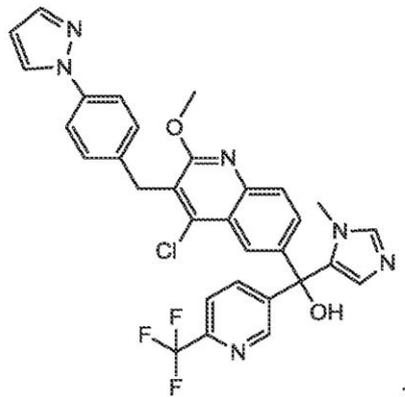
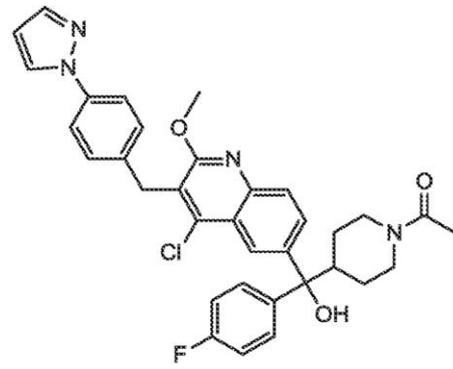
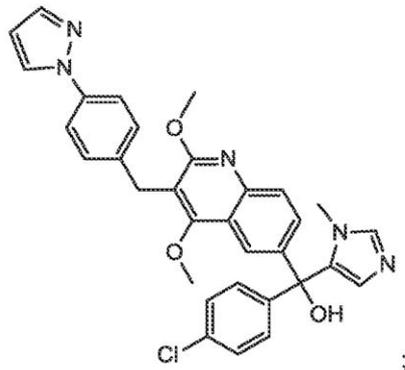
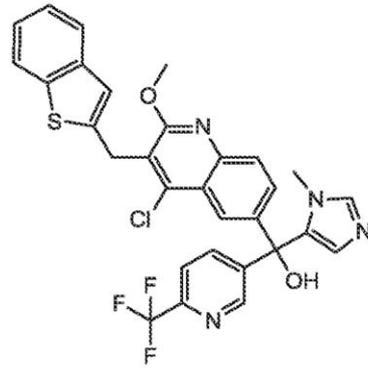
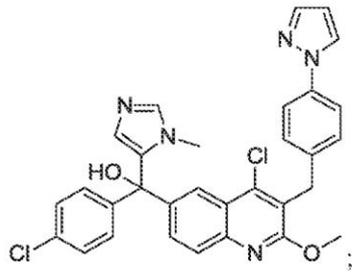


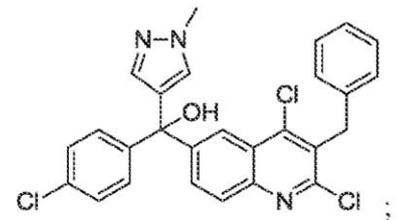
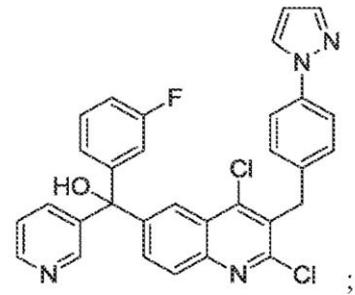
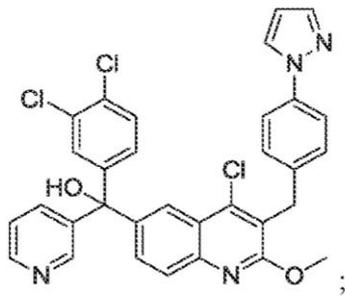
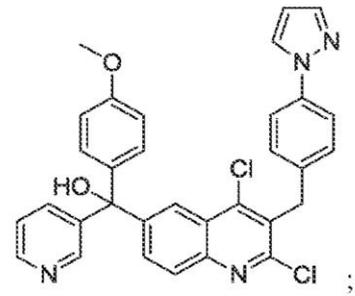
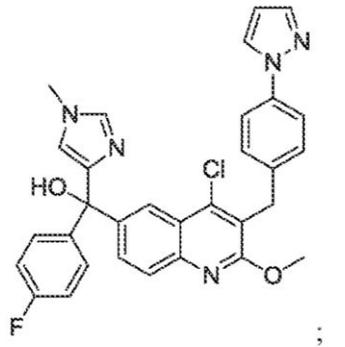
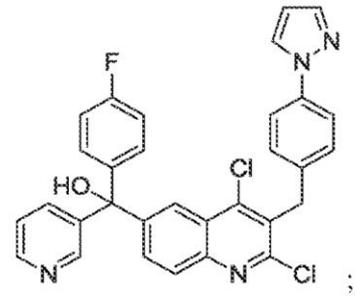
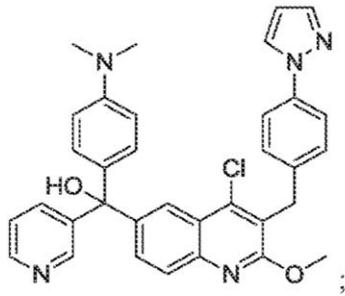
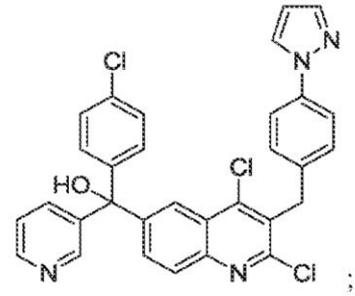
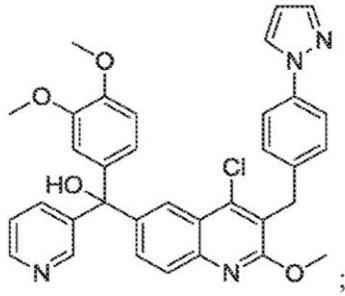


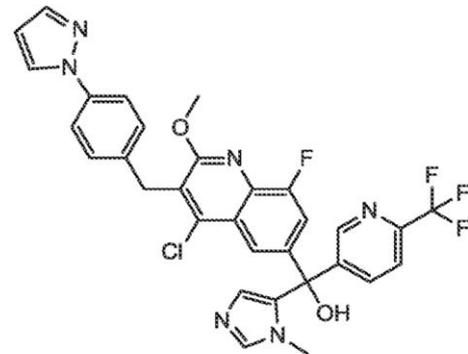
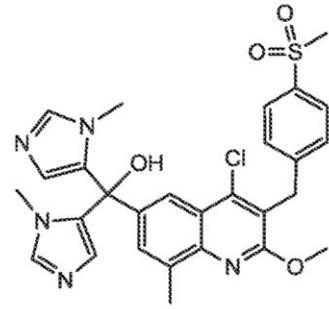
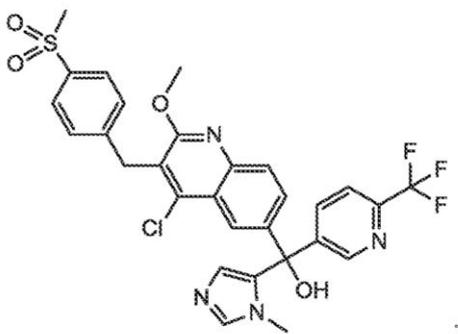
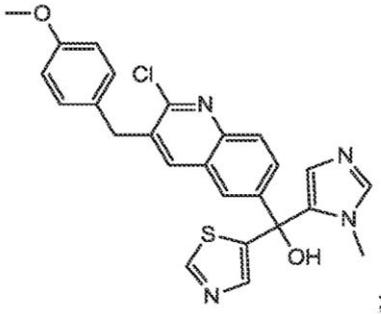
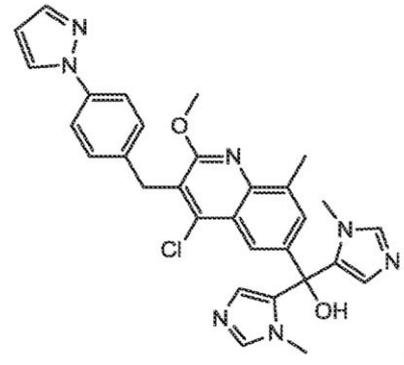
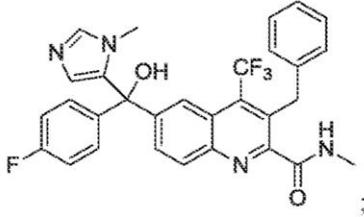
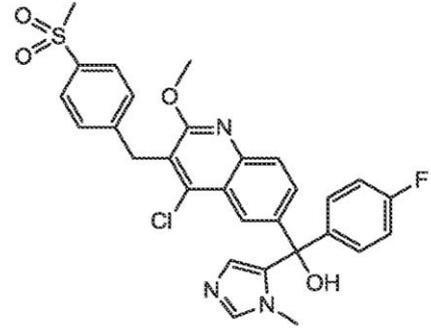
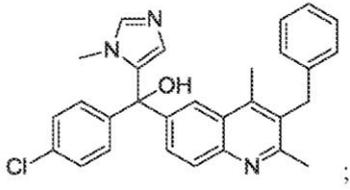


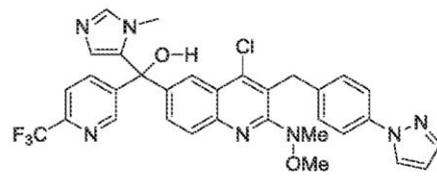
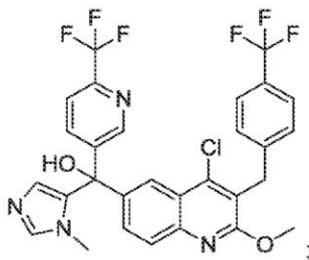
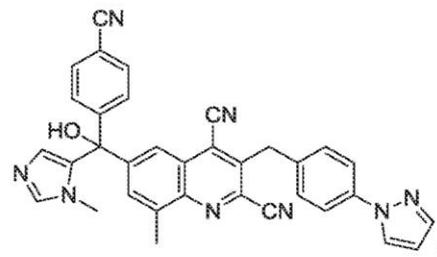
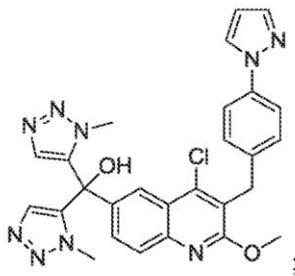
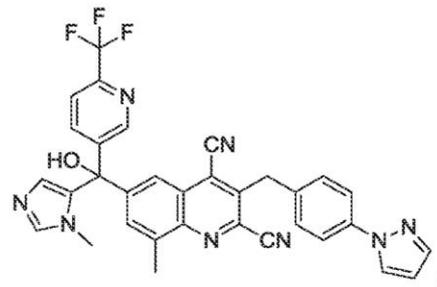
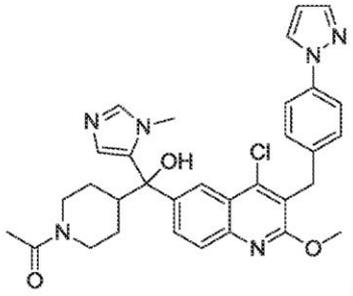
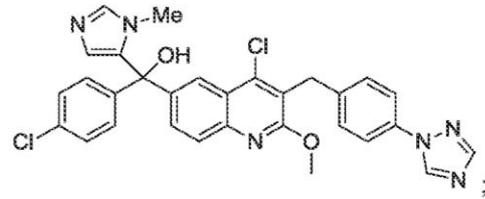
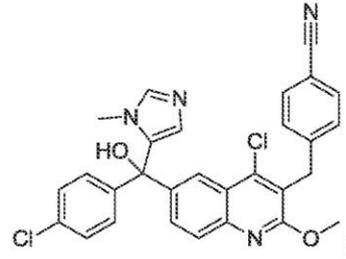
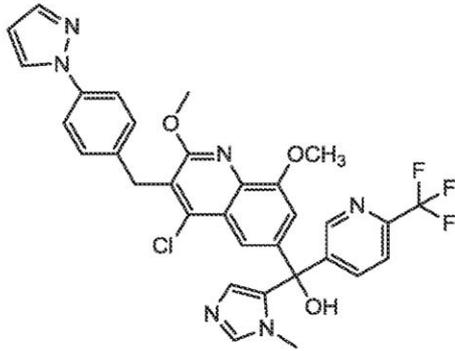


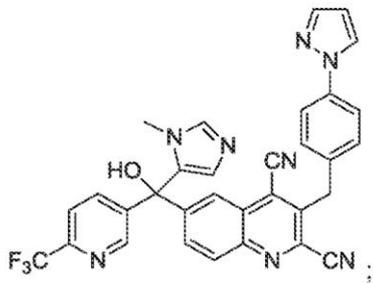
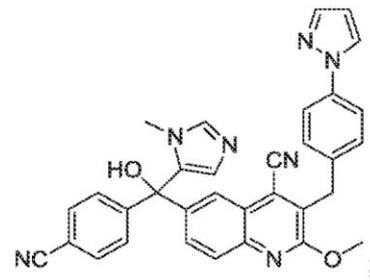
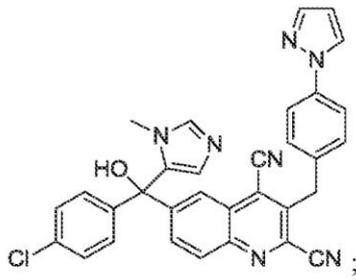
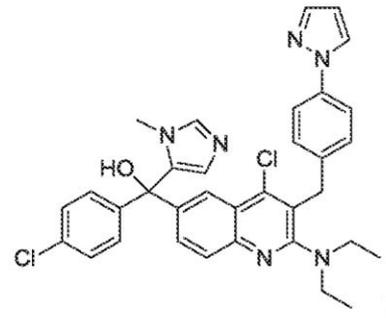
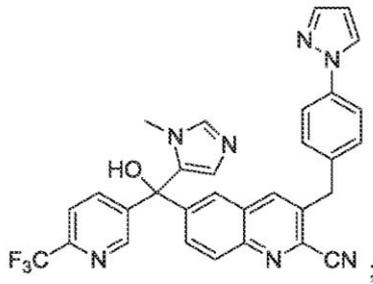
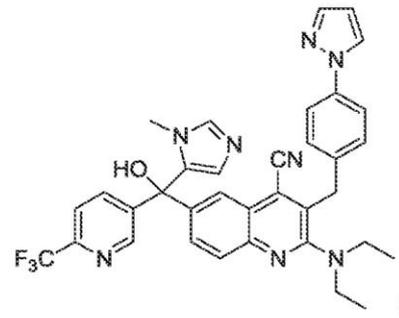
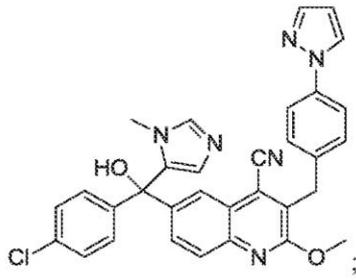
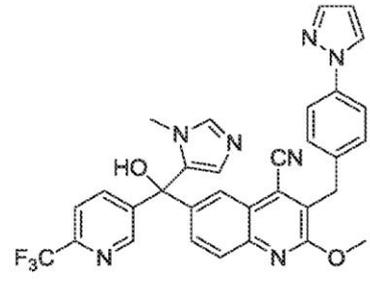
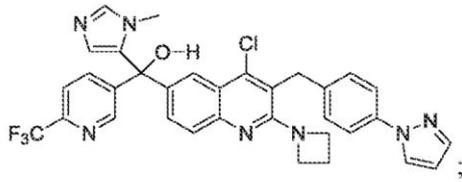


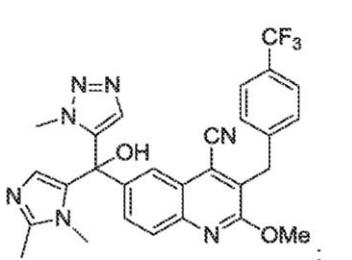
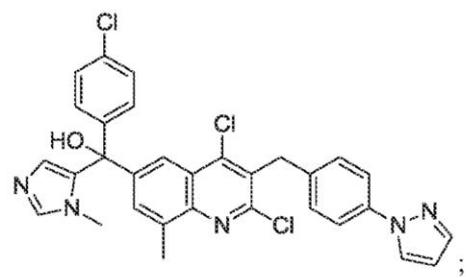
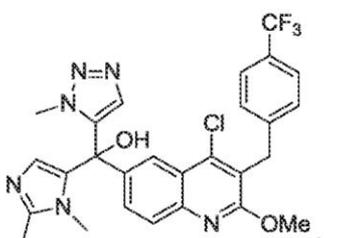
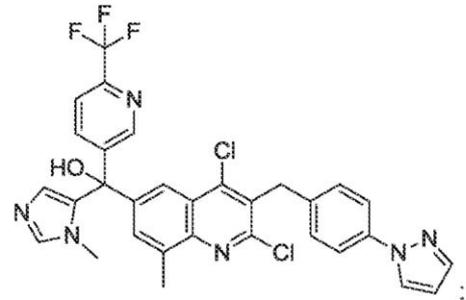
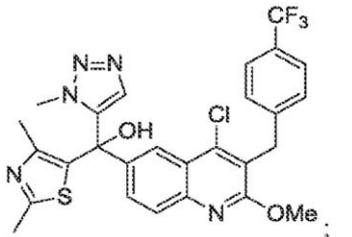
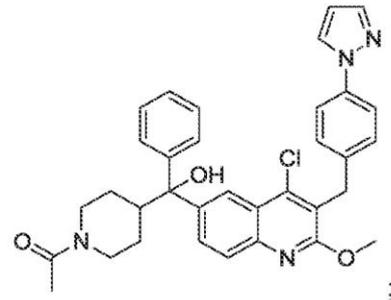
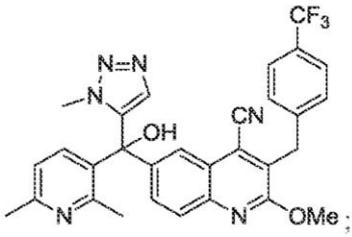
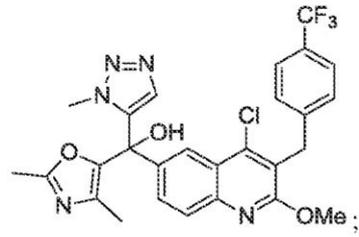
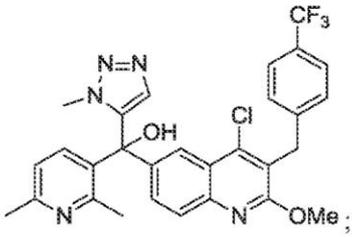








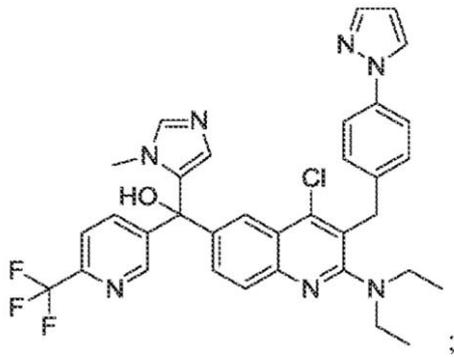




5

10

15



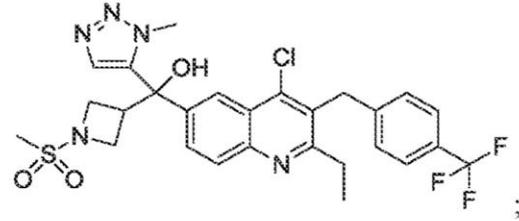
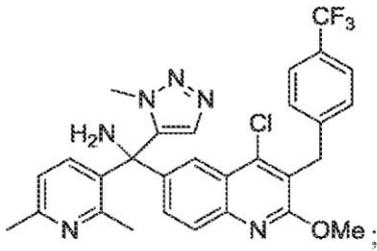
20

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

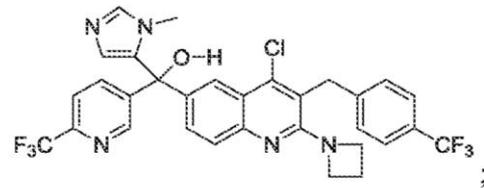
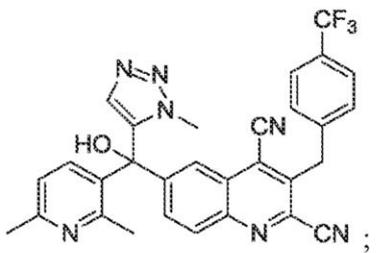
25

30



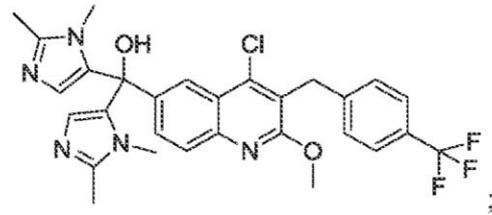
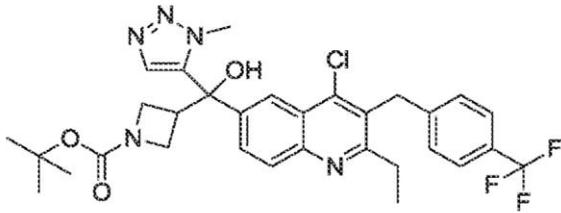
35

40



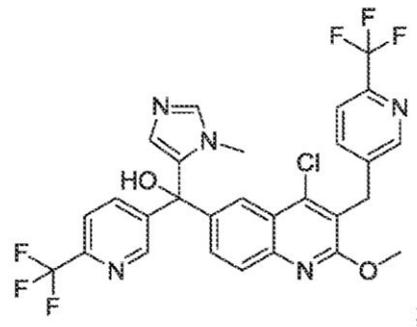
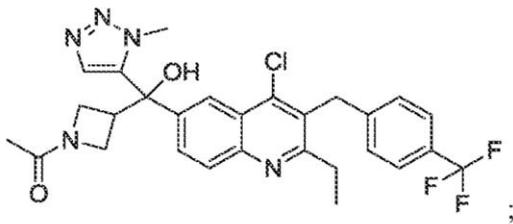
45

50



55

60

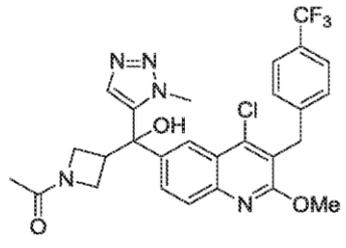
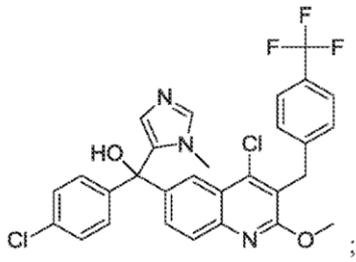


65

5

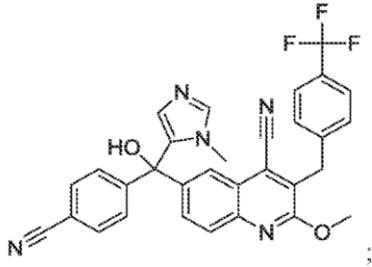
10

15



20

25



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

Otra realización de la invención es la suma combinada de las dos realizaciones anteriores.

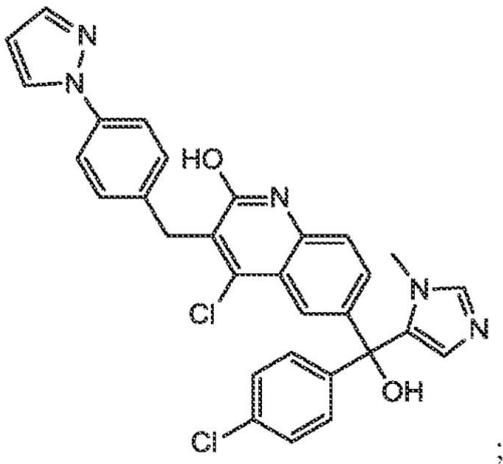
Otra realización de la invención comprende un compuesto que es

35

40

45

50



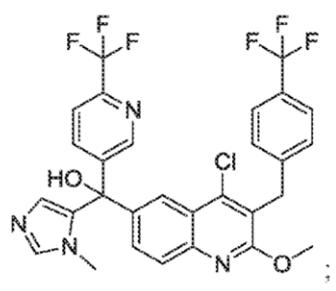
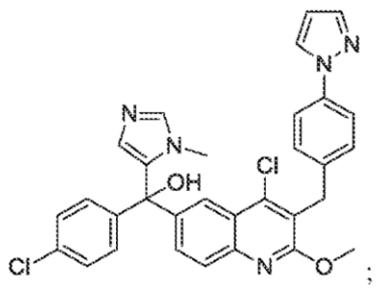
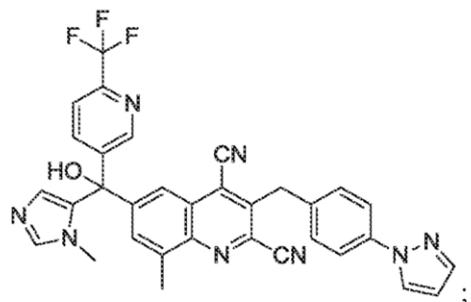
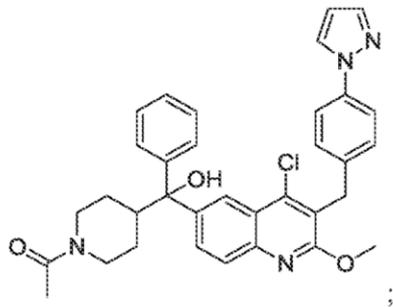
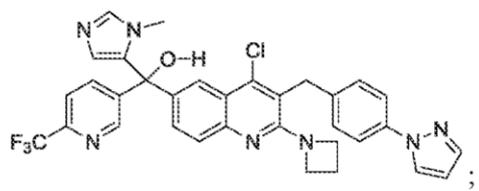
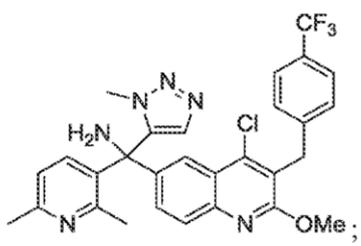
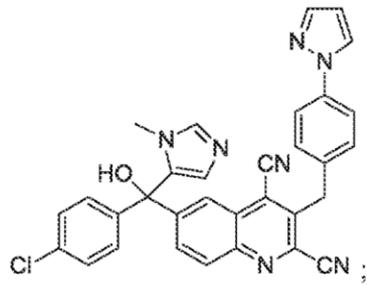
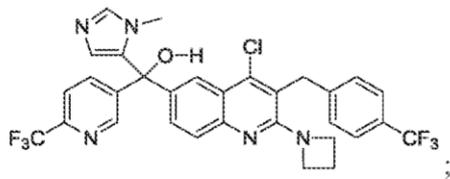
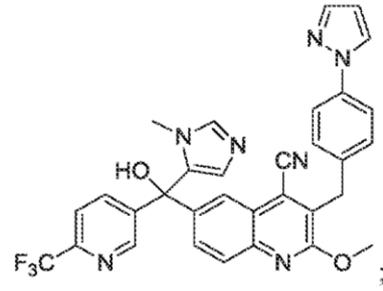
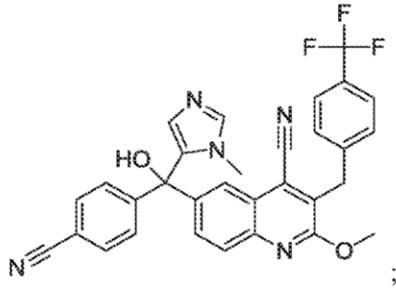
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

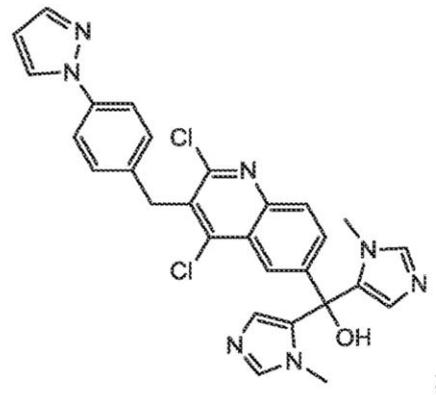
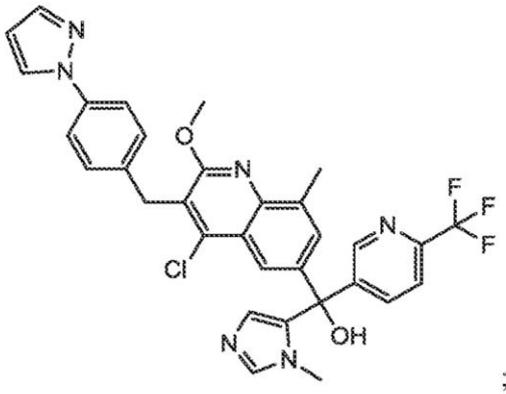
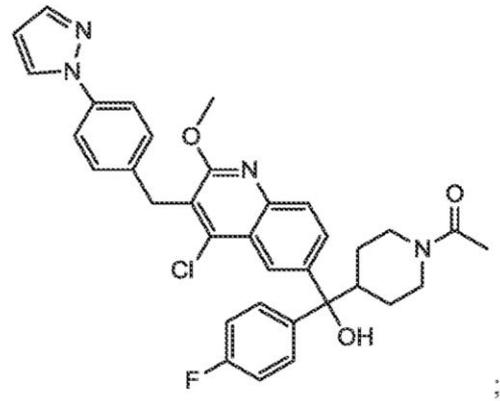
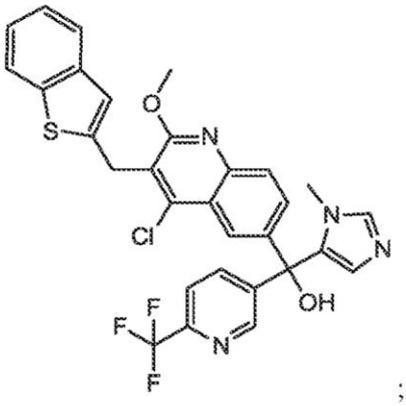
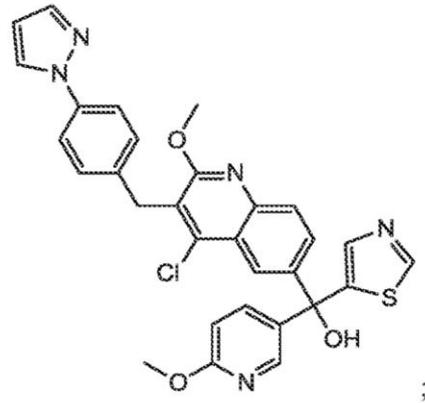
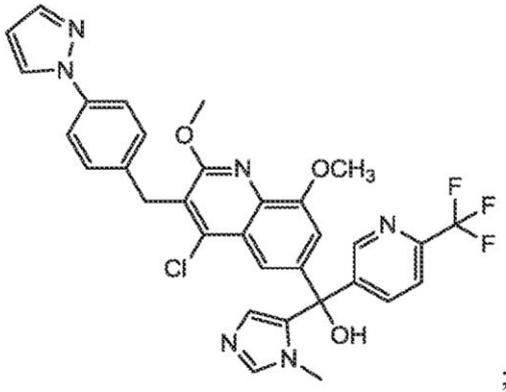
55

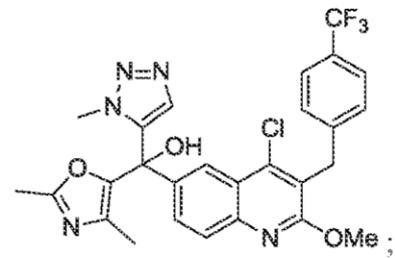
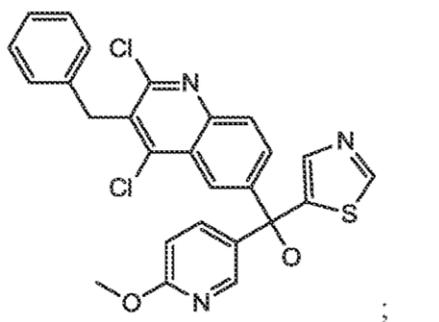
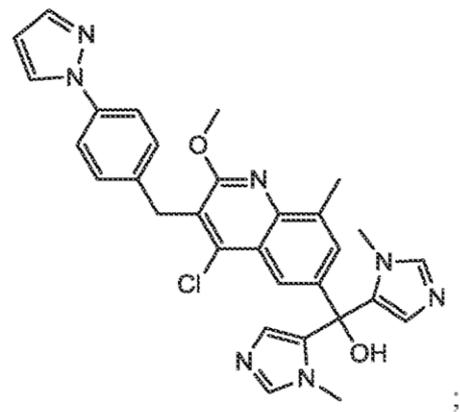
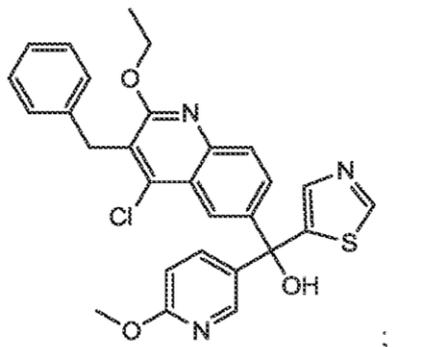
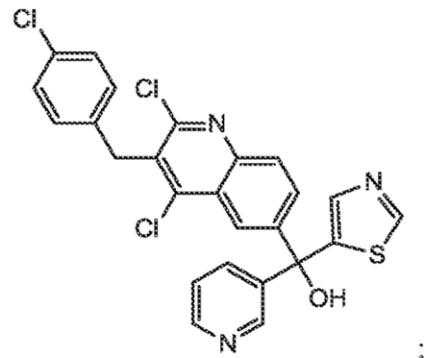
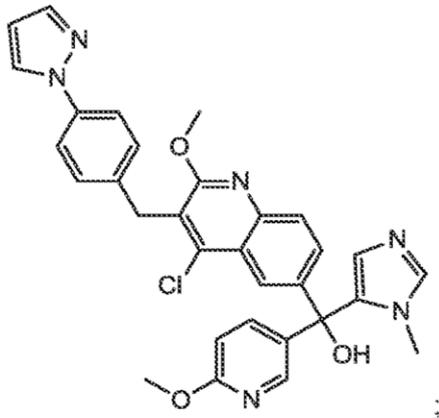
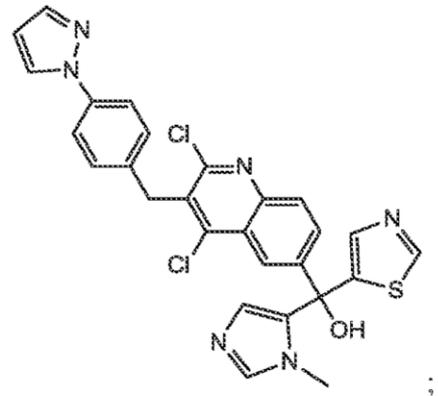
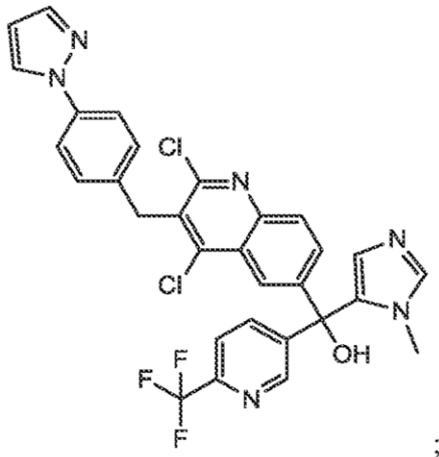
Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

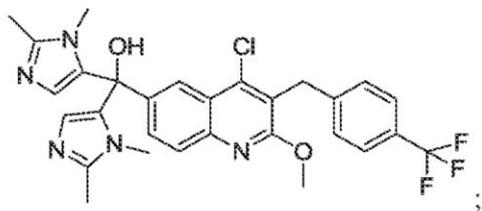
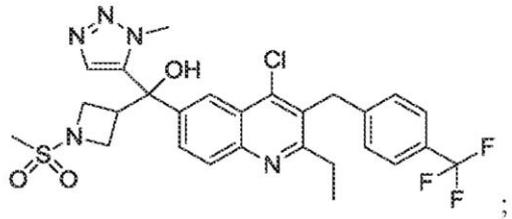
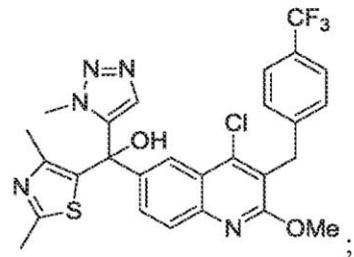
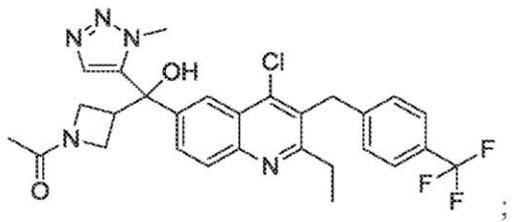
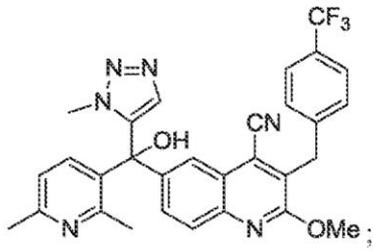
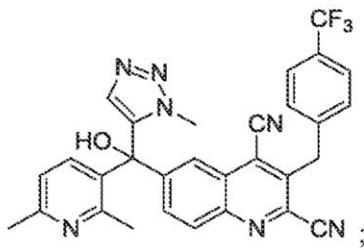
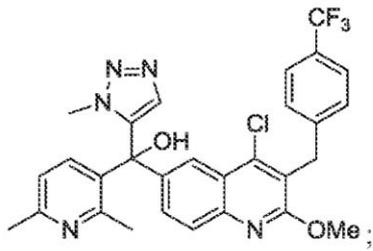
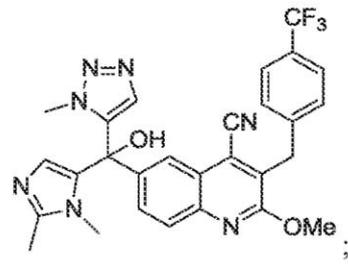
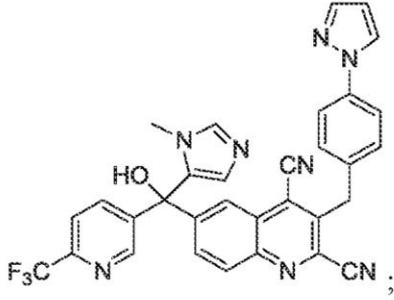
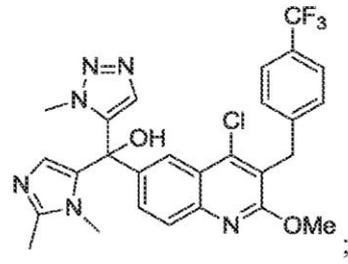
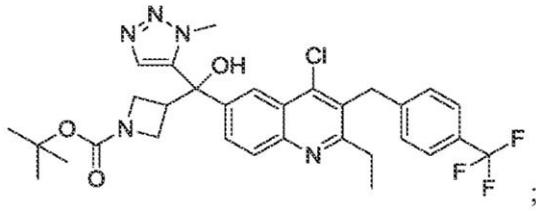
60

65



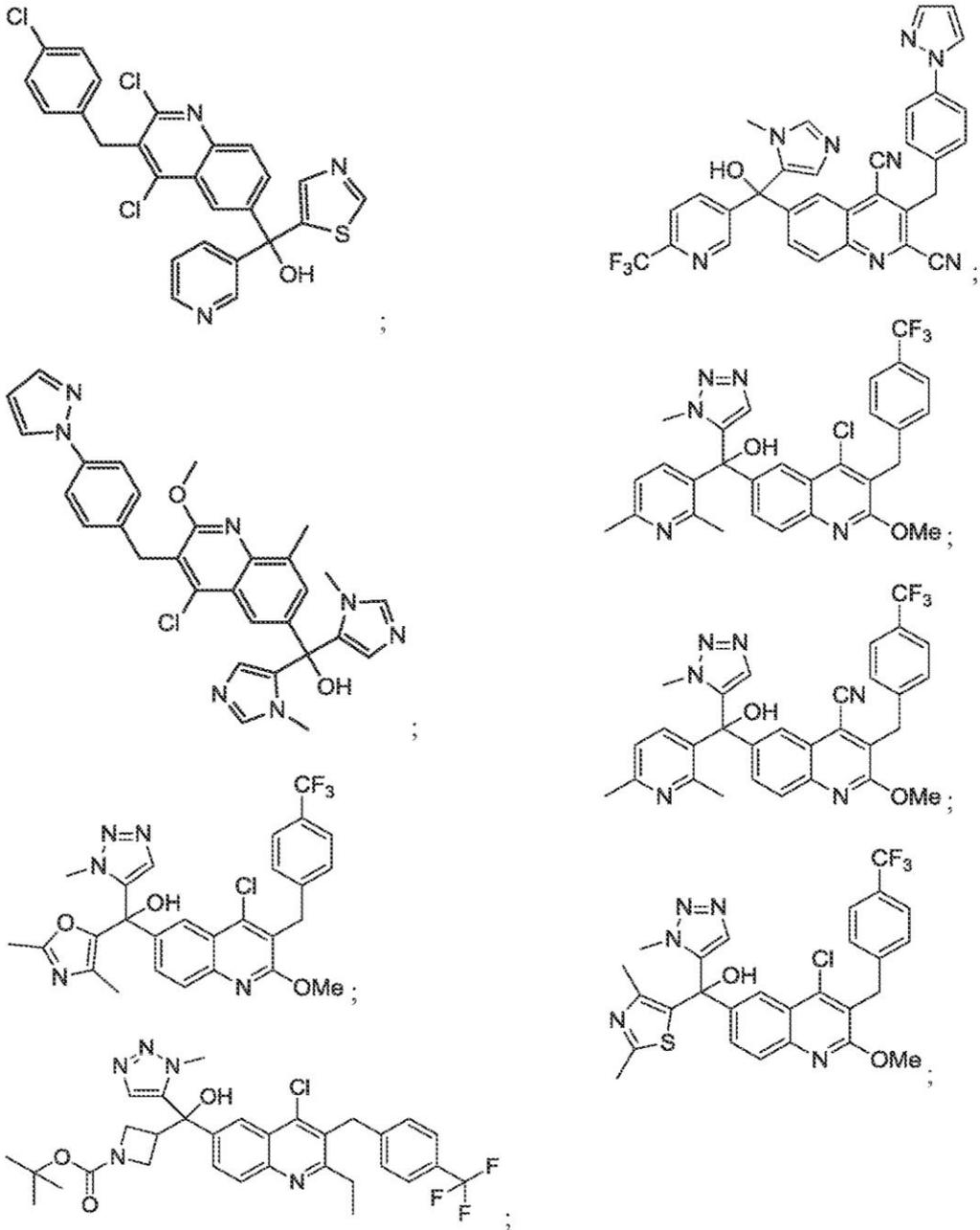


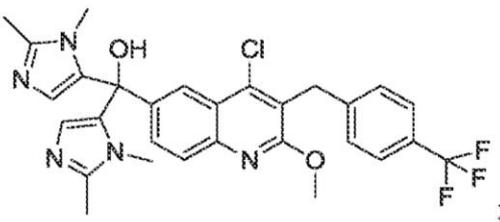
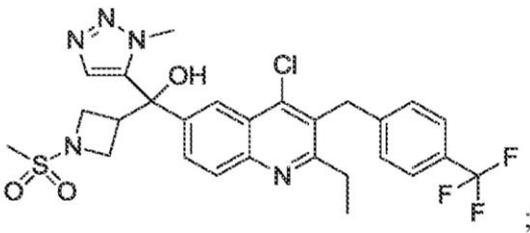
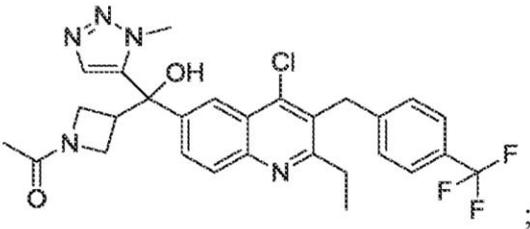
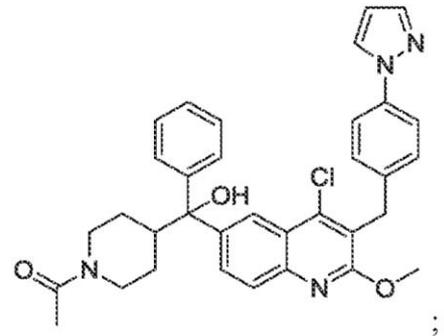
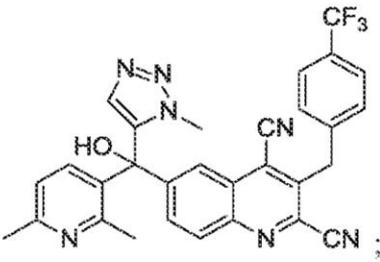
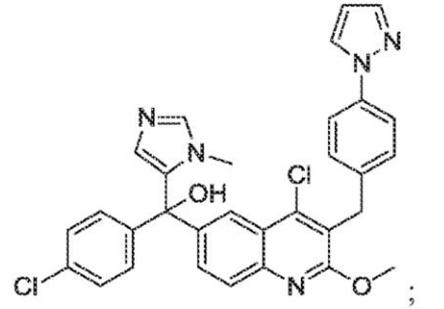
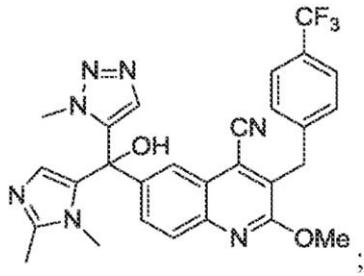
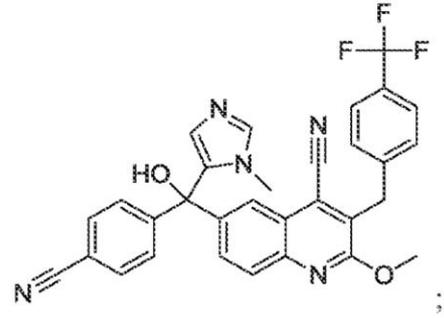
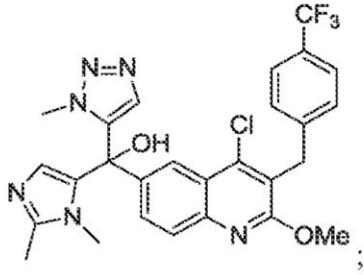




5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En otra realización de la invención:

$R_1$  es fenilo, piridilo, 1-metilo-imidazol-5-ilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-oxazolilo o tiazolilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$ , o un grupo  $CF_3$ ; en el que dicho 1-metilo-4imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional; y en el que dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos  $CH_3$ ;

$R^2$  es N-acetilo piperidinilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, piridilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo o 1-metilo-imidazol-5-ilo, en el que dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional;

$R^3$  es OH

$R^4$  es H

$R^5$  es Cl, -CN, o  $OCH_3$ ;

$R^6$  es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con pirazolilo, Cl, o  $CF_3$ ;

$R^7$  es Cl, -CN,  $CH_2CH_3$  o  $OCH_3$ ;

$R^8$  es H, o  $CH_3$ ;

$R^9$  es H;

y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos

En otra realización de la invención:

$R^1$  es fenilo, piridilo, -1-metilo-imidazol-5-ilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-oxazolilo o tiazolilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$  o un grupo  $CF_3$ ; en el que dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional; y en donde dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos  $CH_3$ ;

$R^2$  es piridilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, o 1-metilo-imidazol-5-ilo, en el que dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional;

$R^3$  es OH

$R^4$  es H

$R^5$  es Cl, -CN, o  $OCH_3$ ;

$R^6$  es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con pirazolilo, Cl, o  $CF_3$ ;

$R^7$  es Cl, -CN,  $CH_2CH_3$ , o  $OCH_2$ ;

$R^8$  es H, o CH;

$R^9$  es H;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

En otra realización de la invención:

$R^1$  es fenilo, piridilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-oxazolilo o tiazolilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl; donde dicho piridilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de  $CH_3$  o  $CF_3$ ; donde dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional; y en el que dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos  $CH_3$ ;

$R^2$  es piridilo, 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, o 1-metilo-imidazol-5-ilo, en el que dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional;

$R^3$  es OH

$R^4$  es H

$R^5$  es Cl, -CN, o  $OCH_3$ ;

$R^6$  es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con pirazolilo, Cl, o  $CF_3$ ;

$R^7$  es Cl, -CN, o  $CH_2CH_3$ ;

$R^8$  es H, o  $CH_3$ ;

$R^9$  es H;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

En otra realización de la invención:

$R^1$  es fenilo, piridilo, 1-metilimidazol-5-ilo, -1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-oxazolilo o tiazolilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$  o un grupo  $CF_3$ ; en el que dicho 1-metilo-imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional; y en el que dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos  $CH_3$ ;

$R^2$  es N-acetilo piperidinilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, o N-Boc-azetidina-3-ilo;

$R^3$  es OH

$R^4$  es H

$R^5$  es Cl, -CN, o  $OCR_3$ ,

$R^6$  es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con pirazolilo, Cl, o  $CF_3$ ;

$R^7$  es Cl, -CN, o  $CH_2CH_3$ ;

$R^8$  es H, o CH;

$R^9$  es H;

y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos;

En otra realización de la invención:

$R^1$  es fenilo, piridilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-metilo, 2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-oxazolilo o tiazolilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con -CN o Cl; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de  $CH_3$ , o un grupo  $CF_3$ ; en el que dicho 1-metilimidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo adicional; y en el que dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos  $CH_3$ ;

R<sup>2</sup> es N-acetilo piperidinilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, o N-Boc-azetidina-3-ilo;  
 R<sup>3</sup> es OH  
 R<sup>4</sup> es H  
 R<sup>5</sup> es Cl, -CN, O OCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup> es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con pirazolilo, Cl, o CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> es Cl, -CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, o OCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>8</sup> es H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>9</sup> es H;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en la prevención, tratamiento o mejora de un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada ROR $\gamma$ t.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en la prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriática, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondiloitis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, fibrosis sistica, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococias invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a esteroides, asma neutrofílica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólica, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata, o el estómago.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondiloitis anquilosante, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondiloitis anquilosante, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondiloitis anquilosante, enfermedad de Crohn, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, y la colitis ulcerosa.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y psoriasis.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o composición o medicamento del mismo para uso en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: artritis reumatoide, y la psoriasis.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es psoriasis.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis psoriásica.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad está espondiloitis anquilosante.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es la enfermedad de Crohn.

5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es colitis ulcerosa.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma neutrofílica.

10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es el asma resistente a esteroides.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple.

15 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es lupus eritematoso sistémico.

20 La invención también se refiere a compuesto de Fórmula 1 para su uso en la modulación de la actividad ROR $\gamma$ t en un mamífero.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondiloitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, y lupus eritematoso sistémico.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en el tratamiento o la mejora de una enfermedad inflamatoria del intestino, en el que dicha enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.

30 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 para uso en el tratamiento o la mejora de enfermedades inflamatorias del intestino, en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa.

## 35 DEFINICIONES

El término "administrar" con respecto a los métodos de la descripción, significa un método para prevenir terapéuticamente o profilácticamente, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en el presente documento mediante el uso de un compuesto de Fórmula 1 o una forma, composición o medicamento de la misma. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Los métodos de la descripción han de entenderse por abarcar todos los regímenes de tratamiento conocidos terapéuticos.

40 El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, típicamente un mamífero, típicamente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con expresión aberrante ROR $\gamma$ t o sobreexpresión ROR $\gamma$ t, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión aberrante ROR $\gamma$ t o sobreexpresión ROR $\gamma$ t.

45 El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

60 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineales como ramificados de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, terc-butilo, pentilo, isopentyl, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH<sub>3</sub>, un OH, o hasta dos átomos de flúor.

65 El término "C<sub>(a-b)</sub>" (donde *a* y *b* son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o radical de cicloalquilo o a la porción de alquilo de un radical en el que alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene átomos de carbono de *a* a *b* inclusivos. Por ejemplo, C<sub>(1-4)</sub> denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado o un derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Radicales de cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y ciclooctilo. Ejemplos adicionales incluyen C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo, C<sub>(5-8)</sub>cicloalquilo, decahidronaftalenilo, y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indenilo. Cualquier grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH<sub>3</sub>, un OH o hasta dos átomos de flúor.

Tal como se utiliza aquí, el término "tiofenilo" pretende describir el radical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



### SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Las sales farmacéuticamente ácidas/aniónicas aceptables incluyen, y no están limitadas a acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicoptato, gluconato, glutamato, glicoliloarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilobromuro, metilnitrito, metilosulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, ácido 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Sales catiónicas/básicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitados al aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metilo-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metilo)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatrina, t-butilamine, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OH, N-metilo-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-t-butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio-2-etilhexanoato, hidróxido de sodio, trietanolamina, o zinc.

### MÉTODOS DE USO

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula 1 para uso en la prevención, tratamiento o mejora de un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por ROR $\gamma$ t.

Al ser ROR $\gamma$ t una isoforma N-terminal de ROR $\gamma$ , se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores del ROR $\gamma$ t es probable que sean también moduladores de ROR $\gamma$ . Por lo tanto la descripción mecanicista "moduladores ROR $\gamma$ t" pretende abarcar también moduladores ROR $\gamma$ .

Cuando se emplean como moduladores ROR $\gamma$ t, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosificación administrada será afectada por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo variará de acuerdo con el efecto deseado, por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica y variará con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualesquiera vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos. Ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los disolventes adecuados, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos, excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1 incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales

5 sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cumplen su propósito previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por la ruta oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de agua dextrosa, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

15 La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas formuladas por la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

20

### POLIMORFOS Y SOLVATOS

25 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas cristalinas o amorfas y como tales se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" se pretende que abarque tanto fase de solución y solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

30 Se pretende que la presente invención incluya dentro de sus polimorfos de alcance y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en este documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, lo que obviamente sería incluido dentro del alcance de la invención aunque no descrito específicamente.

35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en la Fórmula 1 para su uso como un medicamento.

40 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la Fórmula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad RORyt elevada o aberrante.

45 También se describen profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado en vivo después de la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

50 Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando mencionado en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas de isótopos de dicho elemento, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), y  $^3\text{H}$  (T). Del mismo modo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{T}$ .

55 Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera estérica a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros. Se ha de entender que todos estos conformeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

60 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro estereo, pueden en consecuencia existir como enantiómeros o diaestereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

5 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros. Estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diaestereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna quiral HPLC.

10 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, podría ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales 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, 1991, Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

## 20 ABREVIATURAS

En la presente memoria y en toda la aplicación, se pueden usar las siguientes abreviaturas.

25	Å	angstrom
	Ac	acetilo
	Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
	Boc	Terc-butiloxicarbonilo
	BHT	hidroxitolueno butilado
30	br	ancho
	Bu	butilo
	n-BuLi	n-butil litio
	d	doblete
	dba	dibencilidenacetona
35	DCM	diclorometano
	perydinano Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxy)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DMA	dimetiloilacetamida
	DMF	N,N-dimetilformamida
40	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	dppf	(difenilofosfino)ferroceno
	Reactivo de Eaton	solución de pentóxido de fósforo 7,7% en peso en ácido metiloanesulfónico
45	EDCI	N-(3-dimetiloaminopropilo)-N-clorhidrato de etilecarbodiimida
	EtMgBr	bromuro de etilmagnesio
	ESI	ionización de electropulverización
	Et	etilo

50

55

60

65

5	ET <sub>2</sub> O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	alcohol etílico
	Et <sub>3</sub> SiCl	clorotrietilosilano
10	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	hertz
	iPr, <i>i</i> -Pr, <i>i</i> Pr, o <i>i</i> -Pr	isopropilo
15	<i>i</i> -PrOH	alcohol isopropílico
	KHMDS	hexametilodisilazano de potasio
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LDA	amina de litio de diisopropilo
	m	múltiple
	M	molar (moles/litro)
20	Me	metilo
	ácido de Meldrum	2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona
	MeOH	metanol
	MHz	megahercio
25	min	minutos
	mL	mililitros
	MTBE	éter de butilo terciario de metilo
	<i>n</i> Bu, <i>n</i> -Bu, <i>n</i> Bu, o <i>n</i> -Bu	butilo normal
	NaOiPr	isopropóxido de sodio
30	nm	nanómetros
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
	Pd <sub>2</sub> (DHA) <sub>3</sub>	tris(dibenciloidencaceton) dipaldio(0)
	Ph	fenilo
35	ppm	partes por millón
	Pr	propilo
	q	cuarteto
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
	s	singlete
40	TEA	triethylamina
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-ilo)oxidanilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofuran
	TLC	cromatografía de capa fina
45	UV	ultravioleta
	X-Phos	2-diciclohexilofosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

#### ESQUEMAS GENERALES:

50

Los compuestos de Fórmula 1 en la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales conocidos por aquellos que son expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción solamente se supone que representan ejemplos de la invención y no son de ninguna manera la intención de que un límite de la invención.

55

Esquema 1 describe la preparación de 6-bromo o 6-yodoquinolinas de fórmula **VI** por diversos métodos (ruta 1 a 5). Como se ilustra en la ruta 1, los ácidos malónicos 2-sustituídos **IV** (Q = H) se pueden preparar mediante la adición de aldehídos aromáticos de ácido de Meldrum o malonatos de dialquilo como se describe en D. B. Ramachary et al. (*Tetrahedron Letters* **47** (2006) 651-656), seguido por hidrólisis básica acuosa bajo condiciones de microondas o por calentamiento a temperaturas entre 100 y 115°C, o el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en agua a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta 100°C. Haloanilinas **V** (Z = Br o I) puede condensarse con ácidos malónicos **IV** (Q=H) en oxidoruro fósforo a temperaturas entre 80 - 120°C proporcionando 6-haloquinolinas **VI** en la que R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son Cl. El desplazamiento del 2-Cl de 2,4-dicloroquinolina **VI** con alcóxidos de sodio puede llevarse a cabo en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol o a temperaturas elevadas en un disolvente no polar tal como tolueno (Alan Osborne et, al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1993) 181 - 184 y J. Chem. Research (S), 2002, 4) para proporcionar quinolinas sustituidas **VI** en la que R<sup>5</sup> es Cl y R<sup>7</sup> es Oalquilo. Alternativamente, como se muestra en la Ruta 2, las haloanilinas **V** pueden tratarse en un recipiente directamente con ácido de Meldrum después se calentó posteriormente en presencia de reactivo de Eaton como se describe en por WT Gao, et. Alabama. (*Synthetic Communications* 40 (2010) 732) para formar el 4-hidroxi-2(1*H*)-quinolinona **XLI**. Una vez tratado con oxidoruro de

60

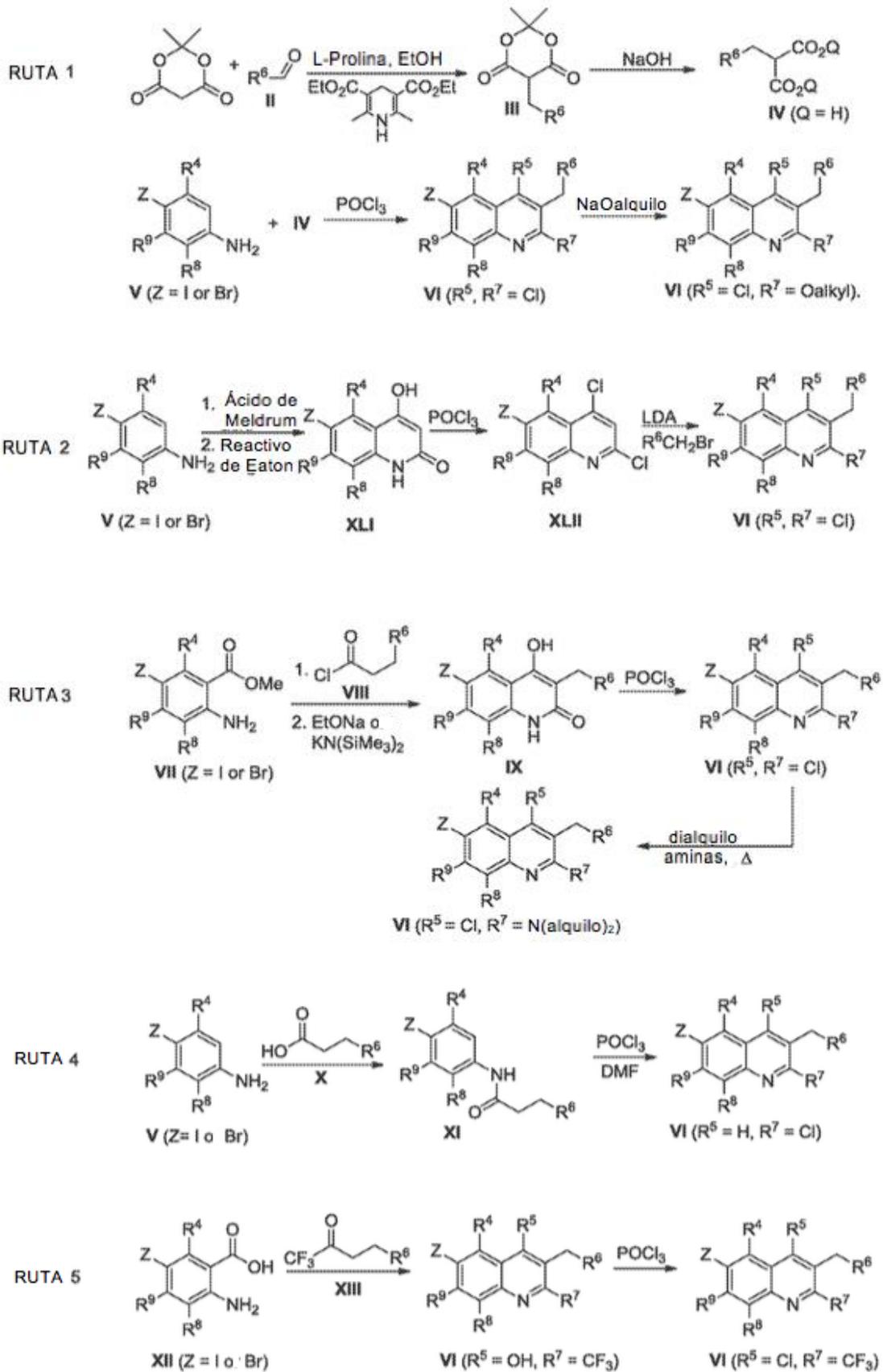
65

5 fósforo como se ha descrito anteriormente, las 2,4-dicloroquinolinas resultantes **XLII** pueden ser desprotonadas con una base fuerte tal como diisopropiloamida de litio y después se añadieron a bromuros de bencilo sustituidos para proporcionar las quinolinas **VI** intermedias (en las que R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son cloro). En ruta 3, metilo 2-amino-5-halobenzoatos **VII** pueden someterse a acilación con cloruros de ácido VIII en presencia de una base tal como trietilamina para formar una amida intermedia, que puede ser tratada adicionalmente con una base, tal como etóxido de sodio o de potasio bis(trimetilsililo)amida, proporcionando 6-halo-4-hidroxiquinolina-2(1*H*)-onas **IX**. La conversión de hidroxiquinolina-2(1*H*)-onas **IX** a 2,4-dicloroquinolinas **VI** puede llevarse a cabo en oxicloruro fósforo a temperaturas elevadas. El desplazamiento del Cl de 2,4-dicloroquinolinas VI con aminas disustituidas, tales como NHMe<sub>2</sub>, NHEt<sub>2</sub>, o NHMeEt, se puede realizar en un disolvente polar caliente, tal como MeOFI, EtOH, o DMF para proporcionar 2-N(alquilo)<sub>2</sub>quinolinas **VI** en que R<sup>7</sup> es N(alquilo)<sub>2</sub>. En ruta 4, amidas **XI** pueden ser generados a partir de anilinas **V** y ácidos **X** en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como EDCI o HATU y una base tal como Et<sub>3</sub>N. Formilación in situ en condiciones Vijsmeier-Haack (POCl<sub>3</sub>/DMF), seguido por calentamiento para promover ciclización de anillo como se describe en WO21007014940 puede proporcionar 2-cloroquinolinas **VI** en donde R<sup>5</sup> es H y R<sup>7</sup> es Cl.

10

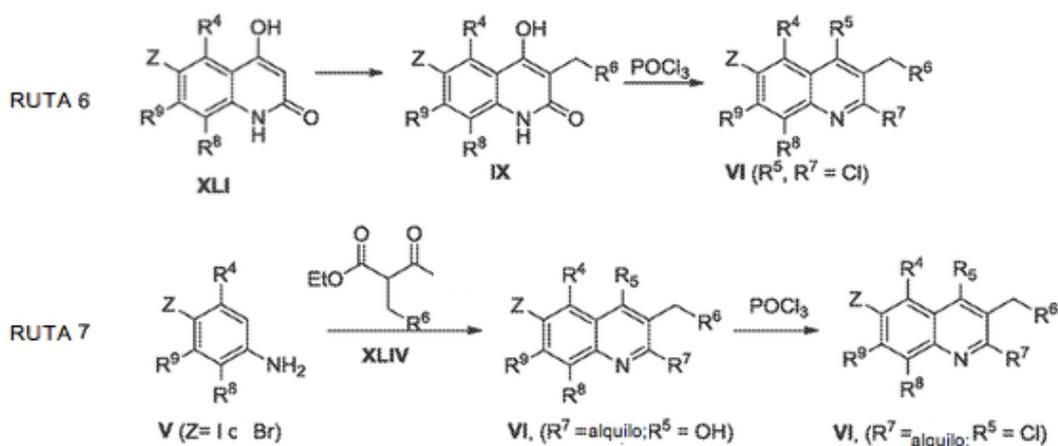
15

Esquema 1



Los Los compuestos de fórmula **VI** en la que  $R^7$  es trifluorometilo, se pueden preparar a partir de la 2-carboxianilina **XII** como se describe en Ruta 5. Además Una adición de 1,1,1-trifluoro-4-arylbutan-2-ona **XIII** a 2-ácidos aminobenzoicos **XII** y ciclización con el reactivo de Eaton a temperaturas elevadas produce 4-hidroxi-2trifluorometilquinolinas **VI**, en donde  $R^5$  es OH y  $R^7$  es  $CF_3$ . El grupo de hidroxilo podría entonces ser convertido a cloro por calentamiento en oxiclورو de fósforo para proporcionar 6-bromo o 6-yodoquinolinas **VI** en la que  $R^5$  es Cl y  $R^7$  es  $CF_3$ .

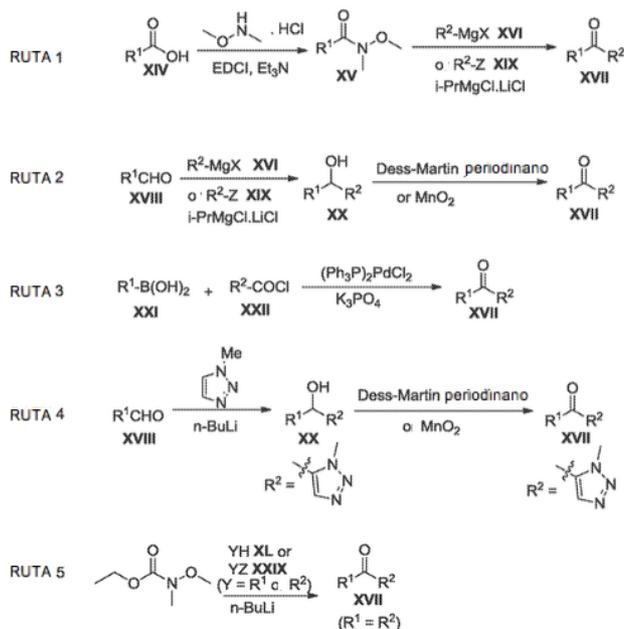
Esquema 1



Tal como se muestra en Ruta 6, los compuestos de fórmula **VI** se pueden preparar también a partir de 4-hidroxi-2 (1H)quinolinonas **XLI** mediante condensación con aldehídos sustituidos de fórmula  $R_6CHO$  en presencia de un éster de Hantzsch, tales como dietilo 2,6-dimetilo-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato, en disolventes como el etanol y piridina para proporcionar 2,4-dihidroxiquinolinas **IX**. Además el tratamiento con oxiclورو de fósforo como se describe previamente, puede proporcionar quinolinas de fórmula **VI** (en la que  $R^5$  y  $R^7$  son cloro).

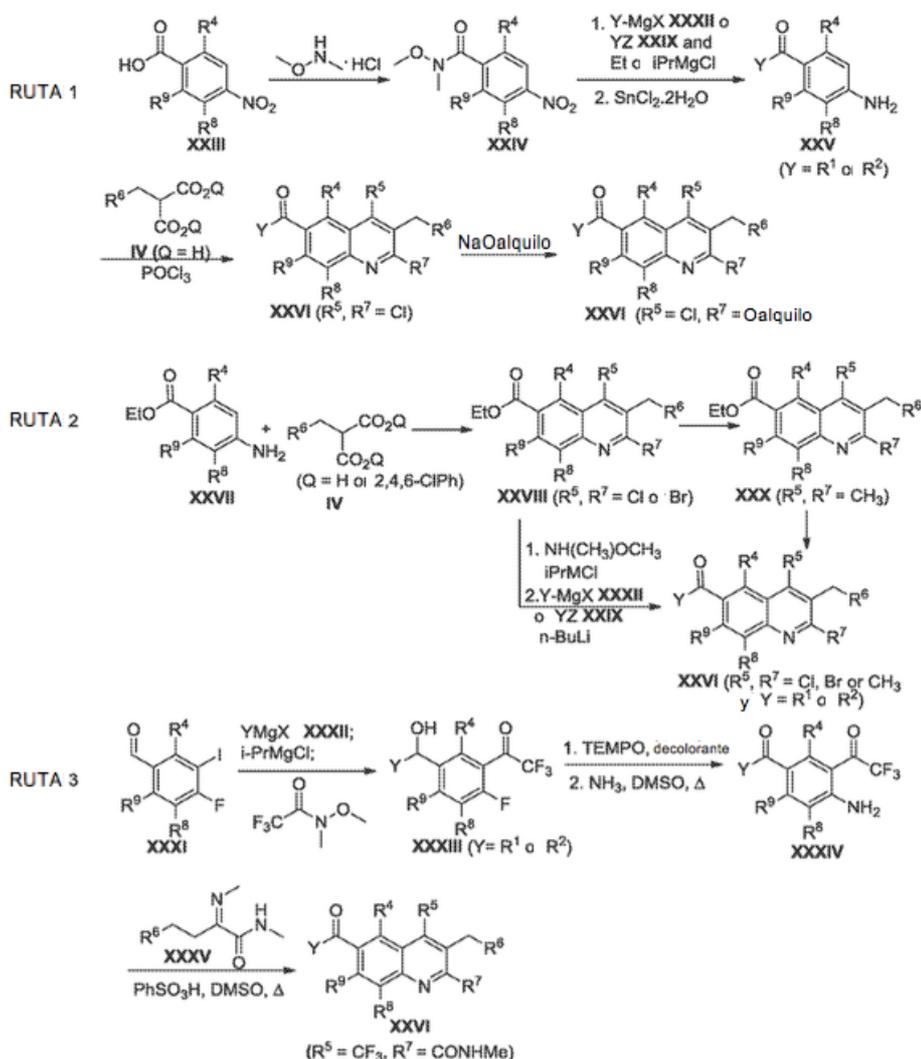
Los compuestos de fórmula **VI**, en el que  $R^7$  es alquilo, se pueden preparar como se ilustra en la Ruta 7. Los compuestos intermedios de fórmula **XLIV** se pueden preparar por desprotonación de  $\beta$ -ceto ésteres, tales como 3-oxobutanoato etilo o 3-oxopentanoato etilo, con una base como hidruro de sodio seguido de alquilación con haluros de alquilo sustituidos tales como  $R_6CH_2Br$  o  $R^6CH_2I$ . La condensación con 4-haloanilinas (**V**) en presencia de un ácido, como el ácido para-toluenosulfónico (PTSA), en tolueno como disolvente con eliminación concomitante de agua seguida de ciclización intramolecular a temperatura elevada proporciona quinolinas 4-hidroxi **VI**, en las que  $R^5$  es OH y  $R^7$  es alquilo. El grupo de hidroxilo podría entonces convertirse a un grupo de cloro tras el calentamiento en acetonitrilo con oxiclورو de fósforo para proporcionar 6-bromo o 6-yodoquinolinas **VI** en la que  $R^5$  es Cl y  $R^7$  es alquilo.

Esquema 2



El Esquema 2 describe rutas de síntesis (ruta 1 a 5) a cetonas de arilo de fórmula **XVII**. En ruta 1, amidas de Weinreb **XV** se puede preparar a partir de ácidos carboxílicos **XIV** y N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunig y un reactivo de acoplamiento tal como EDCI. Las amidas **XV** se pueden tratar adicionalmente con reactivos de Grignard tales como  $R^2MgX$  (X es Br o Cl) **XVI** que se pueden obtener comercialmente o preformar por tratamiento de  $R^2Z$  **XIX** (Z=Br o I) con reactivos organometálicos tales como *i*-PrMgCl o EtMgCl en THF o diclorometano para proporcionar las cetonas **XVII**, en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen anteriormente. Tal como se muestra en la ruta 2, aldehídos **XVIII** también pueden tratarse con reactivos de Grignard, como se describe en la ruta 1, para proporcionar alcoholes intermedios **XX**. La posterior oxidación con peryodinano de DessMartin o  $MnO_2$  en un disolvente adecuado, tal como 1, 4-dioxano o tetrahidrofuran a temperaturas elevadas pueden proporcionar cetonas XVII. Ruta 3, que emplea acoplamiento cruzado catalizado con paladio de ácidos arilborónicos **XXI** con cloruros de ácido **XXII** utilizando  $K_3PO_4$  como una base y  $(PH_3P)_2PdCl_2$  como un catalizador en un alto punto de ebullición no polar disolvente tal como tolueno, también se puede utilizar para generar cetonas **XVII**. En la ruta 4, cetonas de arilo **XVII**, en que  $R^2$  es triazolilo, puede prepararse por tratamiento de 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol, hecho de acuerdo con PCT Int. Appl. 2008098104 y con *n*-butilolitio seguido de reacción con aldehídos **XVIII** para dar alcoholes **XX**, que pueden someterse a oxidación con DessMartin peryodinano o  $MnO_2$ . Ruta 5 ejemplifica la preparación de cetonas simétricas **XVII**, donde  $R^1$  y  $R^2$  son los mismos. Tal como se ilustra, un grupo arilo o heteroarilo que contiene un protón ácido **XL** ( $Y=R^1$  o  $R^2$ ) se pueden desprotonar en presencia de una base fuerte como *n*-butilolitio una vez solubilizado en un disolvente preferido tal como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 y  $-78^\circ C$ , luego se añadió en exceso a etilo metoxi(metilo)carbamato para proporcionar cetonas de arilo **XVII** en donde  $R^1$  y  $R^2$  son los mismos. Bromuro de arilo o heteroarilo **XXIX** pueden también ser litiados a través de un intercambio de litio/halógeno con *n*-butilolitio antes de añadirse en exceso a etilo de metoxi(metilo)carbamato como se describe previamente para proporcionar cetonas simétricas **XVII**.

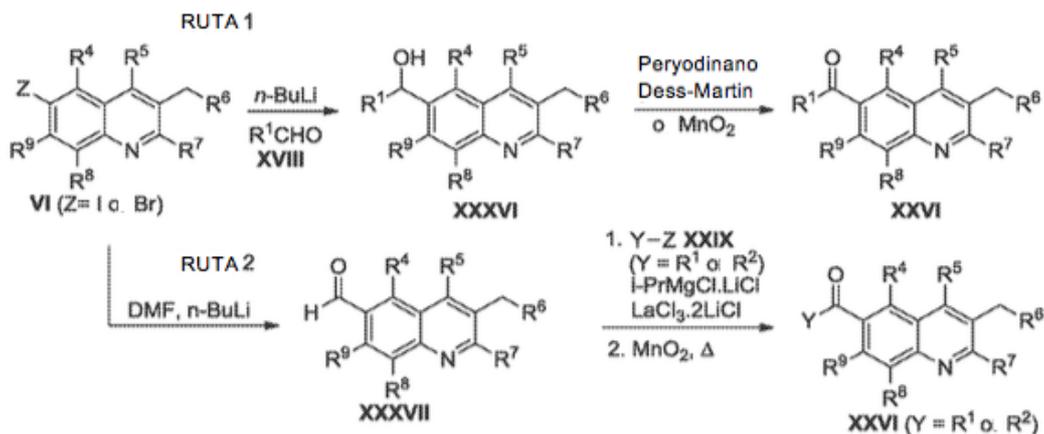
Esquema 3



El Esquema 3 muestra ejemplos de los métodos utilizados para introducir  $R^1$  o  $R^2$  para formar cetoquinolinas de las fórmulas **XXVI** (ruta 1 a 3). Como se muestra en la ruta 1, Amidas Weinreb **XXIV** puede formarse de ácidos 4-nitrobenzoicos **XXIII** y N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, EDCI y una base tal como trietilamina o base de Hunig en un disolvente clorado a temperatura ambiente, cetoanilinas **XXV** se puede preparar en dos etapas mediante la reacción de la **XXIV** amida de Weinreb con un reactivo de Grignard tal como  $Y\text{MgX}$  **XXXII** (X es bromuro o cloruro y Y es  $R^1$  o  $R^2$ ) o uno que se preforma mediante la combinación  $YZ$  **XXIX** (Z=Br o I, e Y es  $R^1$  o  $R^2$ ) con un reactivo organometálico, tales como  $\text{EtMgCl}$  o  $i\text{PrMgCl}$ , a  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente para introducir funcionalidad de cetona seguida de reducción del grupo nitro mediante el uso de un agente reductor apropiado tal como  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en un disolvente polar tal como etanol o THF a temperaturas de reflujo. Las cetoanilinas **XXV** entonces pueden ser tratadas con ácidos malónicos **IV** en oxiclورو fósforo a temperaturas elevadas para proporcionar cetoquinolinas **XXVI** en la que  $R^3$  y  $R^7$  son Cl e Y es  $R^1$  o  $R^2$ . El grupo 2-Cl puede ser desplazado con NaOalquilo en un disolvente alcohólico caliente apropiado, tal como metanol, etanol o isopropanol o en un disolvente no polar tal como tolueno a temperaturas elevadas para producir quinolinas **XXVI**, en el que  $R^1$  es Cl y  $R^7$  es Oalquilo. Alternativamente, como se ilustra en la Ruta 2, etilo 4-aminobenzoatos **XXVII** puede ser condensado con ácido malónico **IV** (Q = H) en oxiclورو fósforo a temperaturas elevadas o se trata con ésteres de ácido malónico activados tales como bis(2,4,6-triclorofenilo)2-bencilo malonatos (Q = 2,4,6-triclorofenilo) a altas temperaturas en el horno de microondas seguido por calentamiento en tribromuro de fosforilo o oxiclورو fósforo para proporcionar quinolinas ciclizadas **XXVIII** en las que  $R^5$  y  $R^7$  son Cl o Br (Ruta 2). Las 2,4-dibromoquinolinas **XXVIII** pueden tratarse adicionalmente con trimetilboroxina en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar 2,4-dimetilquinolinas **XXX**. El etiléster de quinolinas **XXVIII** y **XXX** puede entonces o bien convertirse en la amida de Weinreb usando N,O-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina y cloruro de isopropilmagnesio antes de la adición de bromuro de magnesio de arilo o cloruro de  $Y\text{MgX}$  **XXXII** (Y =  $R^1$  o  $R^2$ ) como se describe o se trata directamente con haluros de arilo **XXIX** (Z = Br o I e Y =  $R^1$  o  $R^2$ ) y n-butillitio a  $-78$  a  $0^\circ\text{C}$  para proporcionar cetoquinolinas **XXVI**, en la que  $R^5$  y  $R^7$  son Cl, Br o  $\text{CH}_3$  y Y =  $R^1$  o  $R^2$  y son como se definen anteriormente.

En ruta 3, una reacción directa de aldehídos **XXXI** y reactivos de Grignard tales como  $Y\text{MgX}$  **XXXII** (X es bromuro o cloruro e Y es  $R^1$  o  $R^2$ ) seguido de tratamiento con  $i\text{-PrMgCl}$  y la adición de 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida produce compuestos de hidroxilo **XXXIII**. El grupo de hidroxilo puede ser oxidado usando, por ejemplo, descolorante y TEMPO. El desplazamiento de fluoro entonces se puede lograr con amoniaco en DMSO caliente para proporcionar anilinas **XXXIV**. En la presencia de ácido bencenosulfónico, la condensación de anilinas **XXXIV** y N-metilo-2 (metilimino)-4-arilbutanamida **XXXV** en DMSO caliente suministra cetoquinolinas **XXVI** en donde  $R^5$  es  $\text{CF}_3$ ,  $R^7$  es  $\text{CONHMe}$  e Y es  $R^1$  o  $R^2$  y son como se definen anteriormente.

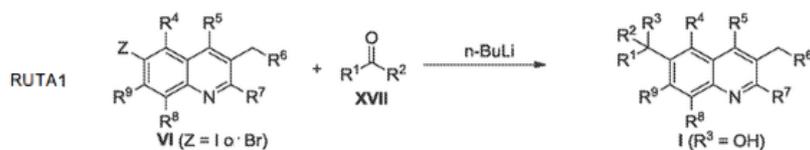
Esquema 4



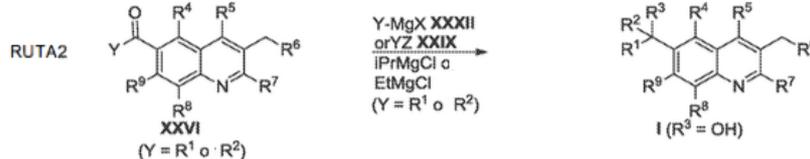
La síntesis de las cetoquinolinas **XXVI** intermedios también se puede lograr a través de rutas químicas mostradas en el Esquema 4. En la ruta 1, el tratamiento de 6-bromo o 6-yodoquinolinas **VI** con  $n\text{-BuLi}$ , seguido de adición de aldehídos **XVIII**, a temperaturas entre  $0$  y  $-78^\circ\text{C}$ , proporciona quinolinas de alcohol secundario **XXXVI**. Oxidación final a cetoquinolina **XXVI** se puede lograr con peryodinano de Dess-Martin o  $\text{MnO}_2$ , como se describió previamente. Alternativamente, 6-bromo o 6-yodoquinolinas **VI** pueden ser tratados con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  después se inactivó con DMF para proporcionar carboxaldehídos de quinolina **XXXVII**. Cetoquinolinas **XXVI**, en las que Y es  $R^1$  o  $R^2$ , a continuación, se pueden obtener en un proceso de dos pasos mediante la adición de la aldehídos **XXXVII** a una mezcla de reacción de haluros de arilo **XXIX** ( $Y = R^1$  o  $R^2$  y  $Z = \text{Br}$  o  $\text{I}$ ) y  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  seguidos por oxidación con  $\text{MnO}_2$  (ruta 2).

Esquema 5

5

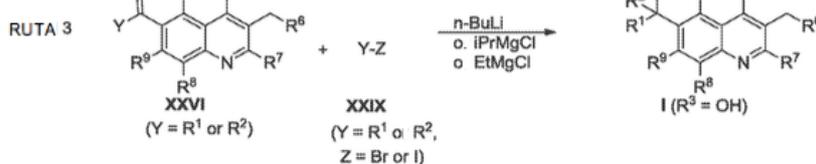


10



15

20



25

El Esquema 5 ejemplifica métodos sintéticos que podrían utilizarse para preparar compuestos de Fórmula I (rutas 1-3). Como se ilustra en la ruta 1, una mezcla de 6-bromo o 6-yodoquinolinas VI en un disolvente apropiado tal como THF pueden o bien premezclarse con cetonas XVII a -78°C seguido de la adición de BuLi o puede pretratarse con BuLi a -78°C antes de la adición de las cetonas XVII para dar los alcoholes terciarios de Fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es OH.

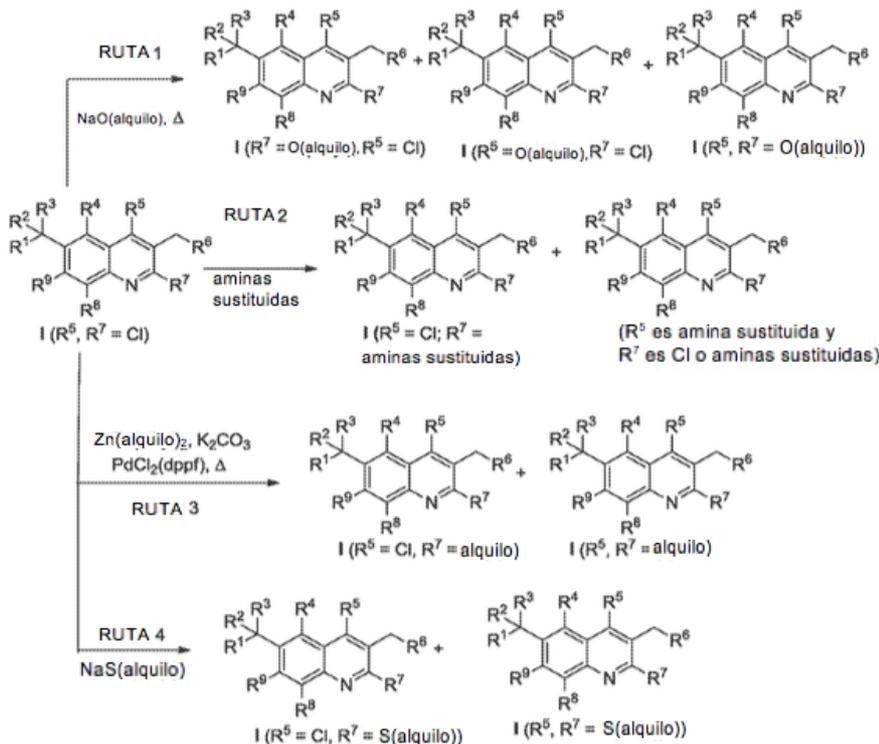
30

Las Rutas 2 ilustran la formación de alcoholes terciarios de Fórmula 1 por tratamiento de cetoquinolinas XXVI (Y es R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>) con reactivos Grignard XXXII que o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar por un intercambio halógeno-metal de haluros de arilo XXIX con etilo o cloruro de magnesio de isopropilo como se describió previamente. Del mismo modo, como se muestra en Ruta 3, un reactivo organometálico, tal como *n*-BuLi se puede añadir a haluros XXIX de arilo a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en un disolvente preferido tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de cetonas XXVI de quinolina para proporcionar los alcoholes terciarios de Fórmula 1 en la que R<sup>3</sup> es OH y R<sup>1</sup> un R<sup>2</sup> se definen como anteriormente.

35

Esquema 6

40



50

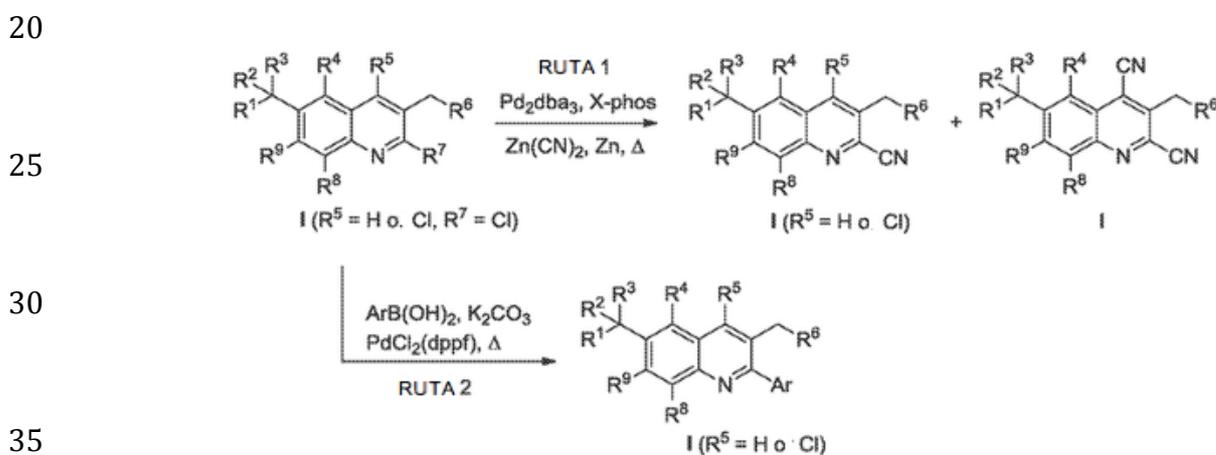
55

60

65

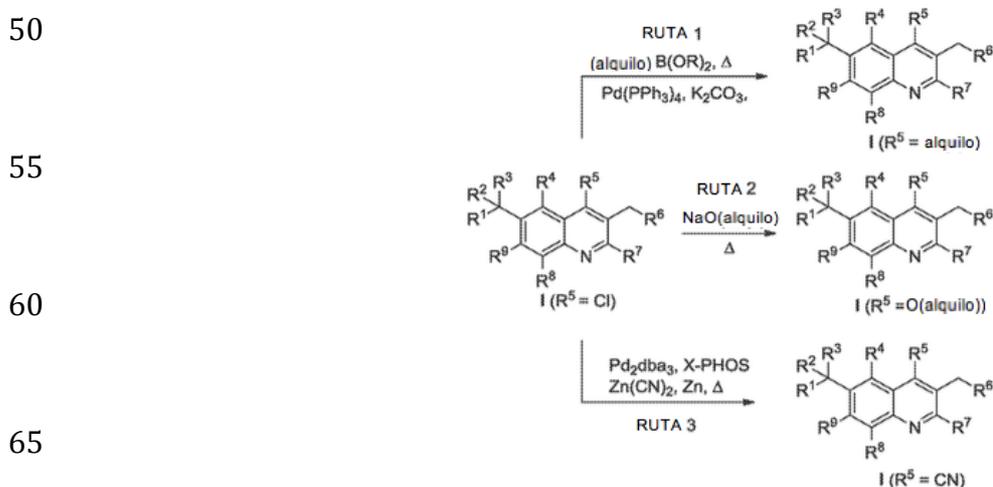
El Esquema 6 ilustra los métodos usados para sintetizar compuestos de Fórmula 1 en la que o bien el cloro en  $R^7$  o  $R^5$  en posiciones  $R^5$  y  $R^7$  se sustituyen con grupos de nitrógeno, oxígeno, azufre o alquilo. En la ruta 1 y 4, el desplazamiento nucleofílico de 2,4-dicloroquinolinas I ( $R^5$  y  $R^7$  son Cl) con NaO(alquilo), NaS(alquilo), tal como NaOMe, NaSMe, NaOEt, o NaOiPr, en un disolvente apropiado, tal como MeOH, EtOH, *i*-PrOH o DMF a temperaturas elevadas o con reactivos hidroxí sustituidos tales como 2-metoxietanol en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente no polar tal como tolueno proporciona compuestos de Fórmula 1 en la que  $R^5$  es Cl y  $R^7$  son O(alquilo), O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; o S(alquilo) y compuestos de Fórmula 1 en la que  $R^3$  y  $R^7$  son O(alquilo) o S(alquilo). Del mismo modo, desplazamiento nucleofílico de 2,4-dicloroquinolinas I ( $R^5$  y  $R^7$  son Cl) con aminas primarias o secundarias de alquilo, aminas heterocíclicas, o N,O-dimetilhidroxilamina en disolventes polares tales como MeOH, EtOH, o Et<sub>2</sub>NCHO, o DMF proporcionan quinolinas de Fórmula 1 (ruta 2) en la que  $R^5$  es NH(alquilo), N(alquilo)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, o Cl, y  $R^7$  es NH(alquilo), N(alquilo)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> o N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, en donde A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son como se definen anteriormente. La introducción de amidas cíclicas puede lograrse usando condiciones de acoplamiento catalizadas con paladio de Buchwald para proporcionar compuestos de Fórmula I, en la que  $R^7$  son anillos tales como azetidina-2-onas o pirrolidina-2-onas. La sustitución de cloro en las posiciones 2 y 4 del quinolinas I ( $R^5$  y  $R^7$  son Cl) con grupos de alquilo puede llevarse a cabo utilizando Zn(alquilo)<sub>2</sub> en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y un catalizador de paladio, tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf), para proporcionar 2-alquilo y 2,4-dialquiloquinolinas de Fórmula I (ruta 3).

Esquema 7



Las rutas sintéticas para compuestos de fórmula I, en donde  $R^5$  es H o Cl o CN, y  $R^7$  es CN o arilo, se ilustran en el Esquema 7. En la ruta 1, cianación de las 2,4-dicloroquinolinas I con Zn(CN)<sub>2</sub> en presencia de Zn, un catalizador de paladio, tal como Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, y un ligando, tal como dppf o X-phos, a altas temperaturas pueden proporcionar 2-CN y 2,4-diCN quinolinas de Fórmula I. Las 2,4-dicloroquinolinas I también pueden someterse a una reacción cruzada de acoplamiento de paladio de Suzuki catalizada con ArB(OH)<sub>2</sub> o ArB(OR)<sub>2</sub> con un catalizador de paladio, tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf), produciendo compuestos de Fórmula I en los que  $R^7$  es fenilo, fenilo sustituido y heteroarilos de cinco o seis miembros tales como furan, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, pirrol, pirazol, imidazol o (ruta 2).

Esquema 8



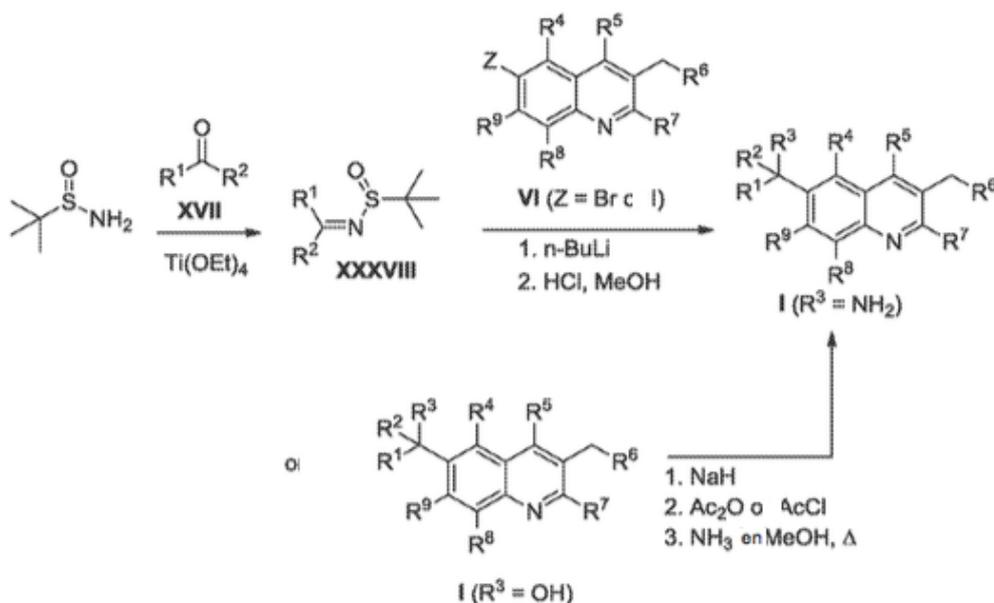
Tal Como se ilustra en el Esquema 8, los compuestos de Fórmula I preparados en los Esquemas 6 y 7, en donde sólo  $R^5$  es un átomo de cloro puede estar sustituido adicionalmente por tratamiento con ácidos alquilborónicos o ésteres bajo condiciones de reacción de Suzuki (ruta 1), con alcóxidos de sodio (ruta 2), o con cianuro de cinc (ruta 3) usando las condiciones descritas anteriormente para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde  $R^5$  es alquilo, O(alquilo) o CN y  $R^7$  es como se define anteriormente.

## Esquema 9



Tal como se muestra en el Esquema 9, los alcoholes terciarios de Fórmula I pueden tratarse con una base, tal como NaH y alquilarse con MeI en DMF para proporcionar los compuestos de Fórmula I en la que  $R^3$  es OMe.

## Esquema 10



Las rutas sintéticas para compuestos de Fórmula I, en la que  $R^3$  es  $\text{NH}_2$ , se ilustran en el Esquema 10. Cetiminas XXXVIII pueden prepararse por condensación mediada por  $\text{Ti(OEt)}_4$  de cetonas XVII con 2-metilpropano-2-sulfonamida en reflujo THF. La adición de *n*-BuLi a la mezcla de reacción de cetiminas XXXVIII y 6-bromo o 6-yodoquinolinas VI en  $-78^\circ\text{C}$  seguido de la escisión del grupo de terbutanesulfonilo con HCl en MeOH libera aminas terciarias de Fórmula I.

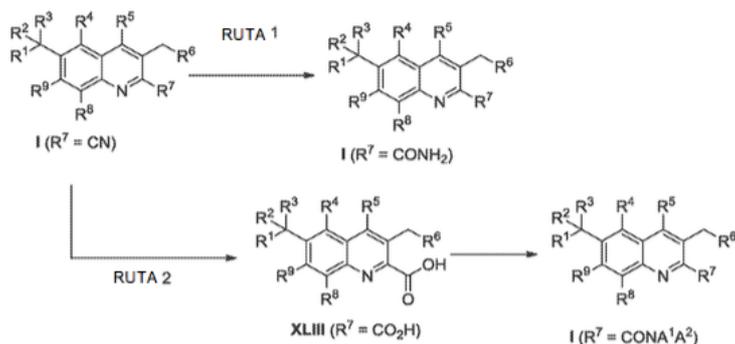
Alternativamente, los compuestos de Fórmula I, en donde  $R^3$  es OH se pueden tratar con hidruro de sodio seguido de la adición de anhídrido acético o cloruro de acetilo y se agitó a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 h para proporcionar el acetato de Intermedio en el que  $R^3$  es OAc. El acetato puede entonces combinarse con una solución de amoníaco en metanol y se calienta a temperaturas entre  $60$  y  $85^\circ\text{C}$  para proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde  $R^3$  es  $\text{NH}_2$ .

Esquema 11

5

10

15



20

25

Como se muestra en el Esquema 11, las quinolinas de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es CN se puede hidrolizar como se describe en US20080188521 mediante el tratamiento con carbonato de sodio y peróxido de hidrógeno para proporcionar compuestos de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es CONH<sub>2</sub>, (Ruta 1), o se puede tratar con un ácido fuerte como HCl para convertir CN a un ácido carboxílico XLIII (Ruta 2). Una vez que se haya formado el ácido, puede ser acoplado además a aminas sustituidas usando reactivos de acoplamiento adecuados, tales como EDCI o HATU en presencia de una base como trietilamina o base de Hunig para proporcionar compuestos de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>.

Esquema 12

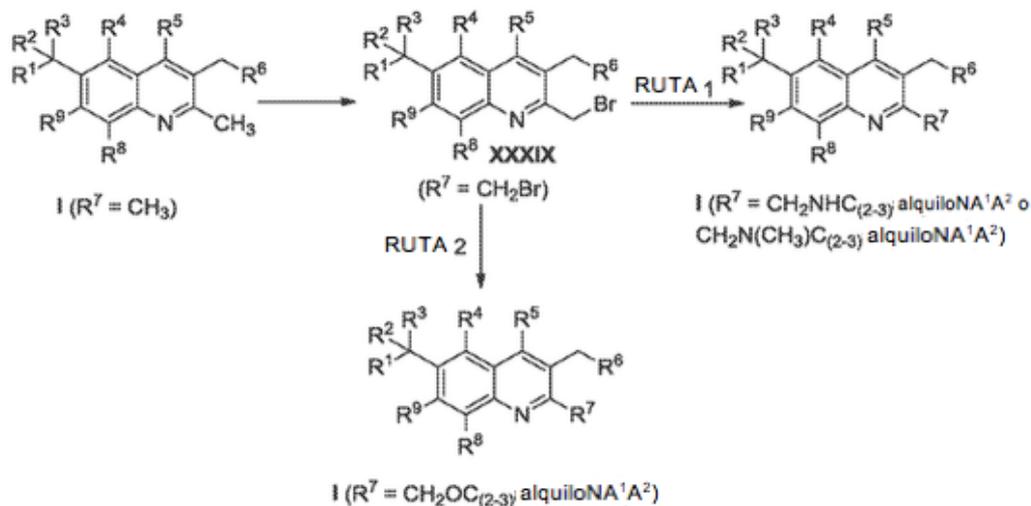
30

35

40

45

50



55

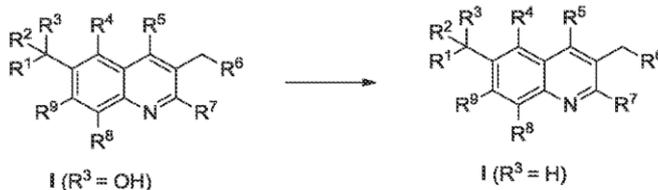
La síntesis de compuestos de Fórmula I, en la que R<sup>7</sup> es un aminoalquiloaminometileno o un aminoalkoximetileno puede prepararse a partir de quinolinas 2-metilo como se muestra en el Esquema 12. La bromación de 2-metilquinolinas de Fórmula I pueden lograrse con N-bromosuccinamida en ácido acético a temperaturas elevadas como se describe en WO2010151740, para proporcionar el intermedio de metilbromide XXXIX. El desplazamiento nucleofílico del bromuro en condiciones básicas utilizando procedimientos conocidos en la técnica podría proporcionar los compuestos de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> o CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquilo NA<sup>1</sup>A<sup>1</sup> (ruta 1) o CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> (Ruta 2) y A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se definen anteriormente.

60

Los compuestos de Fórmula I en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o son piridilo pueden ser tratados con cloroperbenzoico en un disolvente clorado a temperatura ambiente a 40°C para formar los pyridyl-N-óxidos de Fórmula I.

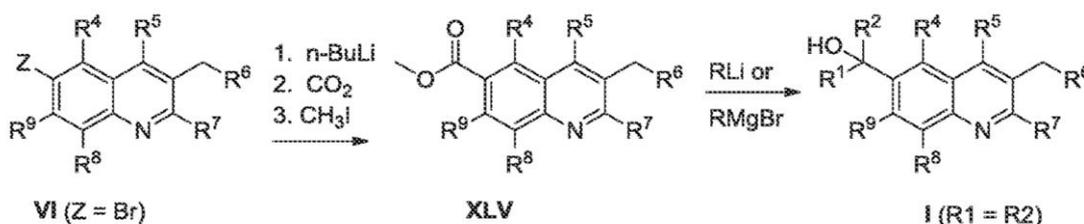
65

## Esquema 13



15 Como se muestra en el Esquema 13. Los compuestos de la Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es H se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es OH, con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento (WO200909 1735).

## Esquema 14



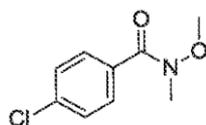
30 Los compuestos de fórmula I, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos, se pueden preparar también como se describe en el Esquema 14. Las bromoquinolinas de partida se pueden tratar con butilo litio, inactivarse con dióxido de carbono y después tratarse a continuación con yoduro de metilo como se describe en US4710507 A1, 1987 para proporcionar el intermedio XLV quinolinac éster metílico. El tratamiento posterior del éster metílico con un exceso de R<sup>1</sup>Li, R<sup>2</sup>Li, R<sup>1</sup>MgBr o R<sup>2</sup>MgBr, en presencia o ausencia o lantano cloruro, puede permitirse los compuestos simétricos de fórmula I

## EJEMPLOS

40 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellos que son expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos están pensados para representar ejemplos de la invención y no son de ninguna manera destinados a ser un límite de la invención.

## Intermedio 1: etapa a

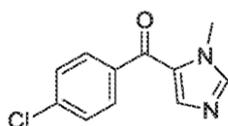
## 4-Cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida



55 Se añadió piridina (27,6 mL, 343 mmol) a N,O-hidrocloreto de dimetilhidroxilamina (16,7 g, 172 mmol) en DCM (400 mL). Después, se añadió cloruro de Clorobenzoyl (20 mL, 156 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se retiraron por filtración al vacío, lavando con DCM. El filtrado se lavó con HCl acuosa 1N seguido de agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, proporcionando el compuesto del título en bruto como un líquido incoloro que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

## Intermedio 1: etapa b

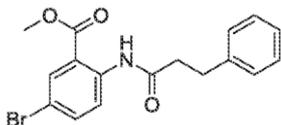
## (4-Clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona



Se añadió bromuro de etilo de magnesio (3,0 M en éter dietílico, 21,5 mL, 64,4 mmol) mediante una jeringa durante unos pocos minutos a una solución transparente incolora de 5-bromo-1-metilo-1*H*-imidazol (10,4 g, 64,4 mmol) en THF (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno en una bañera de hielo. Formó un precipitado blanco durante la adición. La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió de nuevo en un baño de hielo antes de la adición de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamidina (10,7 g, 53,6 mmol, intermedio 1: etapa a). La suspensión blanca resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se concentró parcialmente para eliminar THF y se diluyó con DCM. La mezcla se acidificó a pH1 con HCl acuoso 1 N, después se neutralizó con (NaHCO<sub>3</sub>) acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, proporcionando un sólido blanco. El producto bruto se trituró con una mezcla de EtOAc: Heptanos (1: 1, 150 mL). El precipitado sólido se recogió por filtración a vacío, lavando con heptanos, para proporcionar el compuesto del título.

### Intermedio 2: etapa a

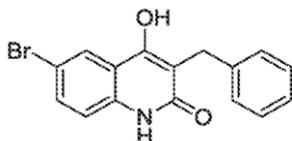
#### metilo-5-bromo-2-(3-fenilopropanamido)benzoato



En un matraz de fondo redondo de 100mL, se colocó una solución de 2-amino-5-bromobenzoato metilo (5,0 g, 21,73 mmol.), trietilamina (4,39 g, 43,38 mmol.), cloruro de 3-fenilpropanoilo (3,67 g, 21,76 mmol.) en diclorometano (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3x50 mL de diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

### Intermedio 2: etapa b

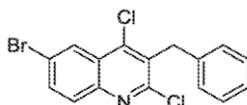
#### 3-Bencilo-6-bromo-4-hidroxi-1,2-dihidroquinolina-2-ona



En un matraz de 50 mL de fondo redondo purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 5-bromo-2-(3-fenilpropanamido) benzoato (2,8 g, 7,8 mmol, intermedio 2: etapa a), KHMDs (47 mL, 15% en tolueno) en tetrahidrofuran (50 mL). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 2 mL de metanol y 10 mL de HCl acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x100 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

### Intermedio 2: etapa c

#### 3-Bencilo-6-bromo-2,4-dicloroquinolina

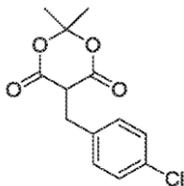


En un matraz 100-mL de fondo redondo, se colocó una solución de 3-bencilo-6-bromo-4-hidroxi-1,2-dihidroquinolin-2-one (2,9 g, 8,78 mmol., Intermedio 2: etapa b) en POCl<sub>3</sub> (20 mL), la solución resultante se agitó durante 1 hora a 110°C.

Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 mL. de agua/hielo. El valor pH de la solución se ajustó a 7-8 con amoníaco acuoso. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL. de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

### Intermedio 3: etapa a

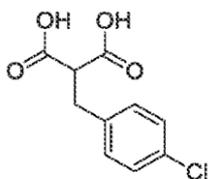
#### 5-(4-Clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona



Se añadió prolina (0,165 g, 1,42 mmol) a una solución de 4-clorobenzaldehído (1,00 g, 7,11 mmol) y ácido de Meldrum (1,03 g, 7,11 mmol) en EtOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y dietilo 1,4-dihidro-2,6-dimetilo-3,5-piridinadicarboxilo (1,80 g, 7,11 mmol). Se continuó la agitación durante 3 horas y EtOH eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con i-PrOH y se filtró para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco.

### Intermedio 3: etapa b

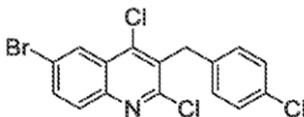
#### 2-(4-Clorobencilo)ácido malónico



Una solución de 5-(4-clorobencilo)-2,2dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,50 g, 5,58 mmol, intermedio 3: etapa a) y NaOH 3 M acuoso (16 mL) se calentó en el microondas a 75W durante 20 minutos a 120°C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x) después se acidificó a pH 1 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc (x 2). El extracto EtOAc combinada se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

### Intermedio 3: etapa c

#### 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina

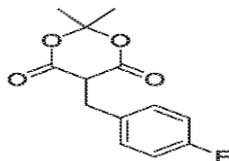


Una mezcla de 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (1,16 g, 5,07 mmol Intermedio 3: etapa b) y 4-bromoanilina (0,872 g, 5,07 mmol) en POCl<sub>3</sub>(4,72 mL 50,7 mmol) se calentó a 80°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío para eliminar el exceso de POCl<sub>3</sub>. El residuo se vertió en hielo H<sub>2</sub>O, y se trató con NH<sub>4</sub>OH acuoso para pH 8-9. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en vacío. El compuesto del título se precipitó de ET<sub>2</sub>O, se recogió por filtración y se secó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido.

### Intermedio 4: etapa a

**5-(4-Fluorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona**

5



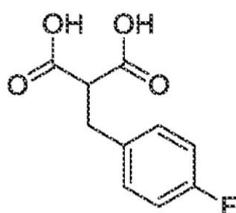
10

El compuesto del título se preparó usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (intermedio 3: etapa a).

15

**Intermedio 4: etapa b****2-(4-Fluorobencilo)ácido malónico**

20



25

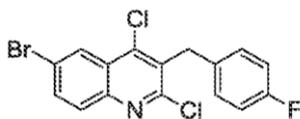
30

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4-clorobencilo)-2,2dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 5-(4-fluorobencilo)-2,2dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 4: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4 clorobencil) acido malónico (compuesto intermedio 3: etapa b).

35

**Intermedio 4: etapa c****6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-fluorobencilo)quinolina**

40



45

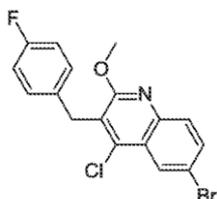
El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4--clorobencil) malónico (Intermedio 3 etapa b) con 2 (4-fluorobencilo)acido malónico (Intermedio 4: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c).

**Intermedio 4: etapa d**

50

**6-Bromo-4-cloro-3-(4-fluorobencilo)-2-metoxiquinolina**

55



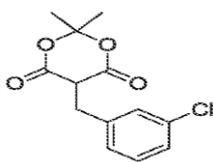
60

Una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4fluorobencilo)quinolina (0,350 g, 0,909 mmol, intermedio 4: etapa c). Y un metóxido sódico 0,5 M en solución de metanol (9,09 mL, 4,55 mmol) se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x). El extracto EtOAc combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó en vacío y se purificó por cromatografía en columna con sílice, gel (heptano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el título compuesto como un sólido blanco.

65

**Intermedio 5: etapa a****5-(3-Clorobencilo)-2,2-dimetili-1,3-dioxano-4,6-diona**

5



10

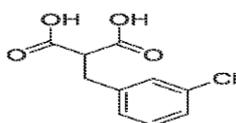
El compuesto del título se preparó usando 3-clorobenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a).

15

**Intermedio 5: etapa b**

**2-(3-Clorobencilo)ácido malónico**

20



25

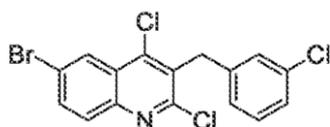
El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 5-(3-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (intermedio 5: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4-clorobencilo)ácido malónico (Intermedio 3: etapa b).

30

**Intermedio 5: etapa c**

**6-Bromo-2,4-dicloro-3-(3-clorobencilo)quinolina**

35



40

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4-clorobencilo)ácido malónico (compuesto intermedio 3: etapa b) con 2-(3-clorobencilo)ácido malónico (intermedio 5: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c).

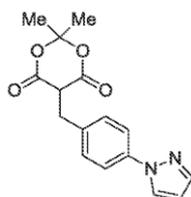
45

**Intermedio 6: etapa a**

50

**5-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona**

55



60

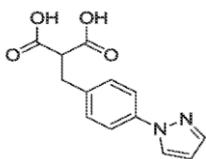
Se añadió L-Prolina (4,07 g, 35,0 mmol) a una mezcla de semiheterogénea 4-(1H-pirazol-1-ilo) benzaldehído (30,0 g, 174 mmol) y 2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (25,6 g, 174 mmol) en etanol (996 mL) a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, se añadió 1,4-dihidro-2,6-dimetilo-3,5-piimidinedicarboxilato de dietilo (44,1 g, 174 mmol) en una porción seguida de etanol (125 mL). Después de agitación durante la noche, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Se añadió isopropanol (300 mL) y la mezcla heterogénea se sonicó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol. Los sólidos se recogieron y se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

65

**Intermedio 6: etapa b**

**2-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo) ácido malónico**

5



10

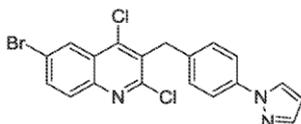
15

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (41,4 g, 137 mmol, Intermedio 6: etapa a) y solución 3M acuosa NaOH (300 mL, 900 mmol) se calentó durante 48 horas a 110°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (1x 100 mL) y después se acidificó a pH 1 con HCl acuoso concentrado a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. Los sólidos se recogieron y se secaron bajo vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

20

**Intermedio 6: etapa c****3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina**

25



30

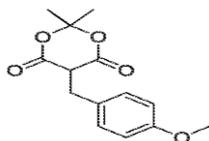
35

Una mezcla de 2-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo) ácido malónico (3,37 g, 19,6 mmol, Intermedio 6: etapa b) y 4-bromoanilina (5,10 g, 19,6 mmol) en POCl<sub>3</sub> (18 mL) se calentó a 105°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío para eliminar el exceso de POCl<sub>3</sub>. El residuo se vertió en H<sub>2</sub>O helada y se trató con NH<sub>4</sub>OH acuosa a pH 8 - 9 (temperatura de la mezcla acuosa se mantiene fría durante la adición). Los precipitados se recogieron, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secó bajo presión reducida. Después de secar el producto bruto resultante sólido amarillo pálido se lavó varias veces con Et<sub>2</sub>O luego acetonitrilo y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

40

**Intermedio 7: etapa a****5-(4-Metoxibencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona**

45



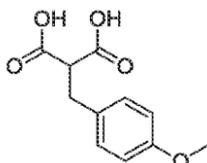
50

55

El compuesto del título se preparó usando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a).

**Intermedio 7: etapa b****2-(4-Metoxibencilo)ácido malónico**

60



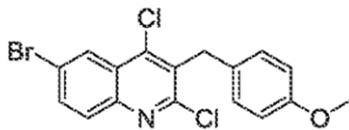
65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 5-(4-metoxibencilo)-2,2dimetil-1,3dioxano-4,6-diona (intermedio 7: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4-ácido clorobencilo) ácido malónico (intermedio 3: etapa b).

5 **Intermedio 7: etapa c**

**6-Bromo-2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina**

10



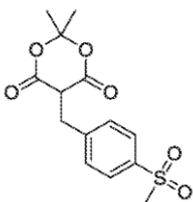
15

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (compuesto intermedio 3: etapa b) con 2-(4-metoxibencilo) ácido malónico (compuesto intermedio 7: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (compuesto intermedio 3: etapa c).

25 **Intermedio 8: etapa a**

**5-(4-Metilsulfonilbencilo)-2,2-dimetilo-1,3dioxano-4,6-diona**

30



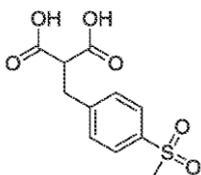
35

40 El compuesto del título se preparó usando 4-(metilsulfonilo)benzaldehído en lugar de 4 clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a).

**Intermedio 8: etapa b**

45 **2-(4-Metilsulfonilbencilo) ácido malónico**

50



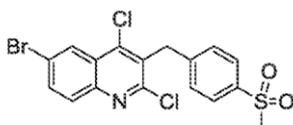
55

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 5-(4-metilsulfonilbencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (intermedio 8: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4-Clorobencilo) ácido malónico (Intermedio 3: etapa h).

60 **Intermedio 8: etapa c**

**6-Bromo-2,4-dicloro-3-(4-Metilsulfonilo)benzilo)quinolina**

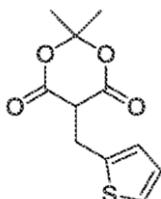
65



5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (intermedio 3: etapa b) con 2-(4-metilsulfonilobencilo) ácido malónico (Intermedio 8: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c).

**Intermedio 9: etapa a**

10 **2,2-Dimetilo-5-(tiofen-2-ilmetilo)-1,3-dioxano-4,6-diona**



20

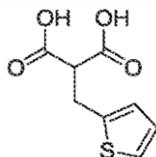
El compuesto del título se preparó usando tiofen-2-carbaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a).

25

**Intermedio 9: etapa b**

**2-(Tiofen-2-ilometilo)ácido malónico**

30

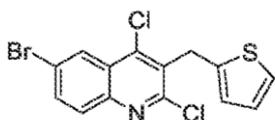


35

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 2,2-dimetilo-5-(tiofen-2-ilometilo)-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 9: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (Intermedio 3: etapa b)

**Intermedio 9: el paso c**

45 **6-Bromo-2,4-dicloro-3-(tiofen-2-ilmetilo)quinolina**



55

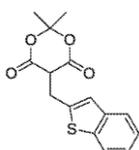
El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (intermedio 3: etapa b) con 2-(tiofen-2-ilometilo) ácido malónico (Intermedio 9: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c).

60

**Intermedio 10: etapa a**

60 **5 (Benzo[b]tiofen-2-ilometilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona**

65

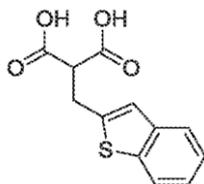


El compuesto del título se preparó utilizando benzo[b]tiofen-2-carbaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído usando el procedimiento descrito para la preparación de 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a).

5

**Intermedio 10: etapa b****2 (Benzo[b]tiofen-2-ilometilo)ácido malónico**

10



15

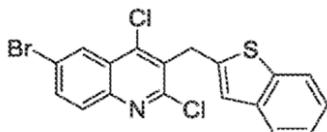
20

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4-clorobencilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 3: etapa a) con 5-(benzo [b]tiofen-2-ilometil)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (intermedio 10: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (intermedio 3: etapa b).

25

**Intermedio 10: etapa c****3-(Benzo[b]tiofen-2-ilometilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina**

30



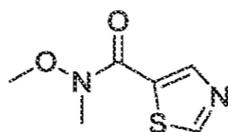
35

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(4-clorobencilo) ácido malónico (intermedio 3: etapa b) con 2-(benzo[b]tiofen-2-ilometilo) ácido malónico (intermedio 10: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa e).

40

**Intermedio 11: etapa a****N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida**

45



50

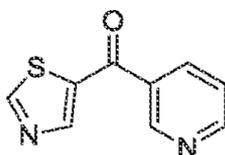
Se añadió trietilamina (2,77 mL, 19,9 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de ácido disponible comercialmente tiazol-5-acido carboxílico(1,03 g, 7,98 mmol), N,O-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (0,778 g, 7,98 mmol), y EDCI (1,83 g, 9,57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Agua (50 mL) se añadió seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite residual se cromatógrafió (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

55

60

**Intermedio 11: etapa b****Piridina-3-ilo (tiazol-5-ilo)metanona**

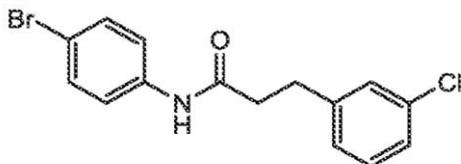
65



Una solución de *n*-BuLi (2,37 mL 3,80 mmol, solución 1,6M en hexano) se añadió lentamente a una 78°C a una solución de 3-bromopiridina (0,600 g. 3,80 mmol) en ET<sub>2</sub>O (10 mL). Después de la adición, se continuó agitando durante 40 minutos adicionales y N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (0,752 g. 4,37 mmol, Intermedio 11: etapa a) se disolvió en ET<sub>2</sub>O se añadió lentamente (10 mL.). La mezcla se agitó a 78°C durante 10 minutos después se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora. La solución fría se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó en vacío y se cromatografió (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (precipitado de Et<sub>2</sub>O y se secó bajo presión reducida).

**Intermedio 12: etapa a**

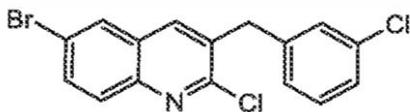
**N-(4-Bromofenilo)-3-(3-clorofenilo)propanamida**



Se añadieron trietilamina (1,01 mL, 7,27 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 4-bromoanilina (0,500 g, 2,91 mmol), 3-(3-clorofenilo) ácido propanoico (0,643 g, 2,91 mmol), y EDCI (0,669 g, 3,49 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Agua (50 mL) seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residual aceite se cromatografió (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una sólido blanco.

**Intermedio 12: etapa b**

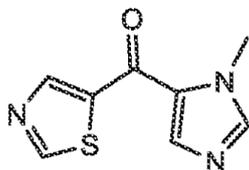
**6-Bromo-2-cloro-3-(3-clorobencilo)quinolina**



El fósforo (V)oxiclورو de (1,69 mL, 18,2 mmol) se añadió a una solución fría (baño helado) DMF (0,60 mL, 7,8 mmol) de solución. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y N-(4-bromofenilo)-3-(3 clorofenilo) propanamida (0,879 g, 2,60 mmol, Intermedio 12: etapa a) se añadió. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite 80°C durante la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). Los extractos CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se evaporaron en vacío y se cromatografiaron (EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 13:**

**(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona**



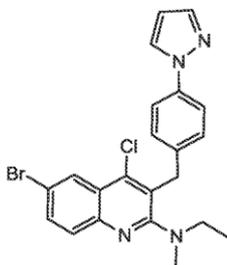
A una solución de 5-bromo-1-metilo-1-*H*-imidazol (1,14 g, 7,11 mmol) en DCM se añadió bromuro de etilo magnesio (2,34 mL, 7,11 mmol; 3,0M en éter dietílico) gota a gota durante un período de 10 minutos. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió en un baño de hielo a 0°C y N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (1,02 g. 5,92 mmol, intermedio 11: etapa a) disuelto en DCM se añadió (3 mL) gota a gota. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la suspensión amarilla resultante se añadió agua seguido de 6 M acuoso HCl a un pH neutro (pH=6-7). La mezcla acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se añadió Et<sub>2</sub>O y la mezcla se sometió a ultrasonidos. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

**Intermedio 14:****3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo) -6-bromo-4-cloro-N-etilo-N-metilquinolina-2-amina**

5

10

15



20

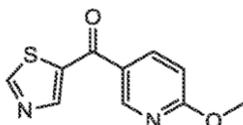
Una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo) -6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: Etapa C, 0,100 g 0,231 mmol), Nethyhetiloamina (1,5 ml) y DMF (0,5 mL) se calentaron en un tubo sellado a 80°C durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó en vacío, se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío y se cromatografió (EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

**Intermedio 15:**

25

**(6- Metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona**

30



35

40

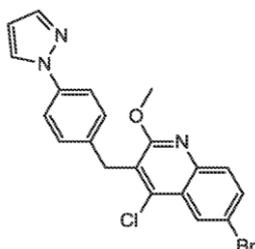
Una solución *n*-BuLi (1,89 mL, 3,03 mmol, solución 1,6 M en hexano) se añadió lentamente a una solución de -78°C de 5-bromo-2-metoxipiridina (0,392 mL, 3,03 mmol) en seco THF (10 mL). Después de la adición, la agitación se continuó durante adicional 40 minutos y N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (0,600 g, 3,48 mmol, Intermediario li: etapa a) se disuelve en THF (10 mL) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos después se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora. La solución fría se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se evaporaron a vacío, se preabsorbieron sobre gel de sílice y se cromatografiaron (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para proporcionar el producto. El compuesto del título sólido de color blanco puro se precipitó a partir MeOH, se filtró y se secó bajo presión reducida.

45

**Intermedio 16:****3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina**

50

55



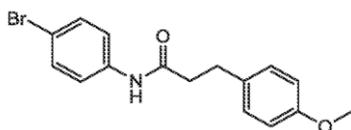
60

65

Una mezcla heterogénea de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (13,0 g, 30,0 mmol, Intermedio 6: etapa c), metóxido de sodio (9,73 g, 180 mmol), y tolueno (120 mL) se calentó a 110°C. Después de 5,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite® aclarado con diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo en bruto. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50% diclorometano-hexanos inicialmente, la clasificación a 100% diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 17: etapa a****N-(4-bromofenilo)-3-(4metoxifenilo)propanamida**

5



10

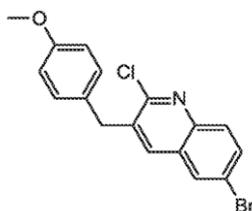
El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(clorofenilo) ácido propanoico con 3-(4-metoxifenilo) propanoico) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 12: etapa a.

**Intermedio 17: etapa b****6-Bromo-2-cloro-3-(4-metboxibencilo)quinolina**

15

20

25



30

El compuesto del título se preparó sustituyendo N-(4-bromofenilo)-3-(3-cloropbenilo)propanamida (Intermedio 12: etapa a) con N-(4-bromofenilo)-3-(4-metoxifenilo) propanamida (Intermedio 17: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 12: etapa b.

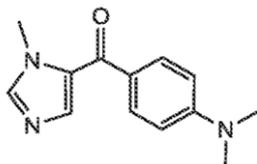
**Intermedio 18:**

35

**(4-(dimetiloamino)fenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona**

40

45



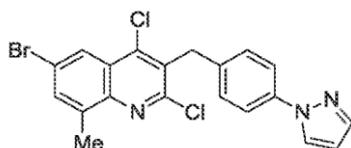
50

El compuesto del título se preparó sustituyendo el N-metoxi-N-metilimidazol-5-carboxamida (Intermedio 11: etapa a) con 4-(dimetiloamino)-N-metoxi-N-metilbenzamida a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (Intermedio 13).

**Intermedio 19: etapa a****3-(4-1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metilquinolina**

55

60



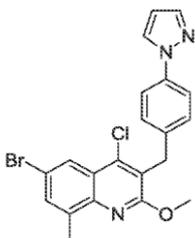
65

Una mezcla de 2-(4 (1H-pirazol-1-ilo)bencilo)ácido malónico (20,0 g, 71,5 mmol, intermedio 6. etapa b) y 4-bromo-2-metilaniolina (13,3 g, 71,5 mmol) en oxocloruro de fósforo (66,8 mL, 712 mmol) se calentó a 105°C. Después de 5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua (600 mL) con enfriamiento de modo que la temperatura interna no excediera de 35°C. El pH de la mezcla se ajustó a 8-9 mediante la adición lenta de una solución de amoníaco acuoso saturado tal que la temperatura interna no excediera de 35°C. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el material sólido se suspendió en acetonitrilo (200 mL), se sometió a ondas sonoras y se filtró. Se recogió el material sólido y se suspendió en DCM (80 mL), se sometió a ondas sonoras, se filtró y

se lavó con éter (40 mL). El filtrado se concentró, se suspendió en DCM (40 mL), se sometió a ondas sonoras y se filtró para proporcionar más del producto deseado. Para 5g del sólido aislado. Se añadieron DCM (300 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación, y las capas se separaron. La capa de DCM se lavó adicionalmente con salmuera (100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El material bruto se purificó usando cromatografía de columna flash sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metilquinolina como un sólido blanquecino.

**Intermedio 19: etapa b**

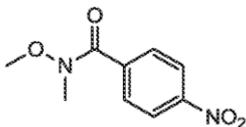
**3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxi-8-metilquinolina**



El compuesto del título se preparó usando 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metilquinolina (Intermedio 19: etapa a) en lugar de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (Intermedio 16).

**Intermedio 20: etapa a**

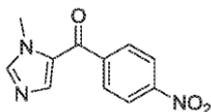
**N-metoxi-N-metilo-4-nitrobenzamida**



El compuesto del título se preparó sustituyendo el tiazol-5-ácido carboxílico con 4-ácido nitrobenzoico a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de N-metoxi-N-metilotiazol-5-carboxamida (Intermedio 11: etapa a).

**Intermedio 20: etapa b**

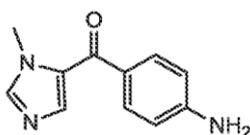
**(1-Metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(4-nitrofenilo)metanona**



El compuesto del título se preparó sustituyendo el N-metoxi-N-metilotiazol-5-carboxamida (Intermedio 11: etapa a) con N-metoxi-N-metilo-4-nitrobenzamida (Intermedio 20: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (Intermedio 13).

**Intermedio 20: etapa c**

**(4-Aminofenilo (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona**

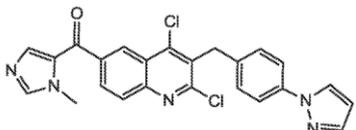


5 Una mezcla de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(4-nitrofenilo)metanona (1,30 g, 5,62 mmol, intermedio 20, etapa b) y estaño (II) dihidrato de cloruro de (6,54 g, 28,1 mmol) en EtOH (35 mL) se agitó a reflujo durante 1 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío para eliminar la mayor parte del EtOH el residuo se vertió en una solución acuosa 3M NaOH/hielo mediante la aplicación de EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

10 **Intermedio 20: etapa d**

**(3-(4-(1*H*-Pirazol-4-ilo) bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5- ilo)metanona**

15



20

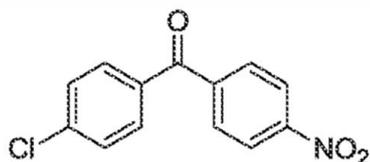
Una mezcla de (4-aminofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,160 g, 0,795 mmol, intermedio 20: etapa c) y 2-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo) bencilo) malónico (0,207 g, 0,795 mmol, intermedio 6: etapa b), en POCl<sub>3</sub> (3 mL) se calentó a 105°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de POCl<sub>3</sub>. El residuo se vertió en H<sub>2</sub>O helado y se trató con NH<sub>4</sub>OH acuoso a pH 8-9 (temperatura de la mezcla acuosa se mantiene en frío durante la adición). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron a sequedad bajo presión reducida y se cromatografiaron (0-5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

25

30 **Intermedio 21: etapa a**

**(4-Clorofenilo (4-nitrofenilo)metanona**

35



40

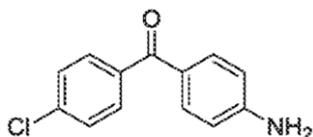
Una mezcla de ácido borónico (4clorofenilo)(1,50 g, 9,59 mmol), cloruro de 4-nitrobenzoilo (1,78 g 9,59 mmol), bis (trifenilfosfinae) paladium (II) cloruro (0,137 g, 0,192 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,34 g, 19,2 mmol) en tolueno (30 mL) se trató como se describe en el documento WO 2010/015355 para proporcionar el compuesto del título.

45

**Intermedio 21: etapa b**

**(4-aminofenilo)(4-clorofenilo)metanona**

50



55

El compuesto del título se preparó usando (4-clorofenilo) (4-nitrofenilo),metanona (Intermedio 21: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(4-nitrofenilo)metanona, (intermedio 20: etapa b) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (4-aminofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazo-5-ilo)metanona (compuesto intermedio 20: etapa c).

60

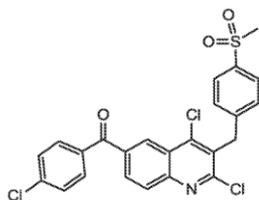
**Intermedio 22: etapa a**

**(4-Clorofenilo)(4-nitrofenilo)metanona**

65

5

10



15

20

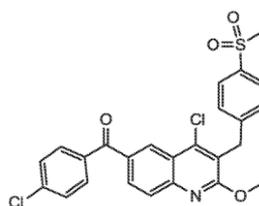
Una mezcla de (4-aminofenilo (4-clorofenilo)metanona (0,351 g 1,52 mmol, Intermedio 21: etapa b) y 2-(4 (metilsulfonilo)encilo) ácido malónico (0,413 g 1,52 mmol, intermedio 8: etapa b), en  $\text{POCl}_3$  (4 mL) se calentó a  $105^\circ\text{C}$  durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de  $\text{POCl}_3$ . El residuo se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  helado y se trató con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso a pH 8-9 (temperatura de la mezcla acuosa se mantiene fría durante la adición). los precipitados sólidos se aislaron por filtración de aclarado adicional con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un un sólido.

#### Intermedio 22: etapa b

#### (4-Aminofenilo)(4-clorofenilo)metanona

25

30



35

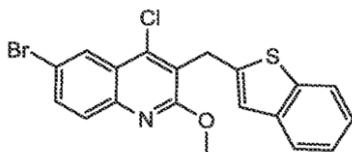
El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: etapa c) con (4-clorofenilo)(2,4-dicloro-3-(4-(metilosulfonil)encilo)quinolina-6-ilo)metanona (Intermedio 22: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (intermedio 16).

40

#### Intermedio 23:

#### 3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina

45



50

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-2,4dicloroquinolina (intermedio 6: etapa c) con 3-(benzo[b]tiofen-2-ilometil)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 10: etapa e) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (Intermedio 16).

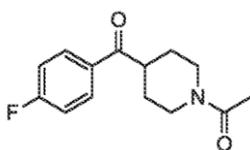
55

#### Intermedio 24:

#### 1-(4-(4-Fluorobenoílo) piperidina-1-ilo)etanona

60

65

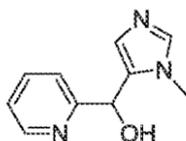


Anhídrido acético (2,32 g, 24,6 mmol) se añadió gota a gota a una solución fría ( $0^\circ\text{C}$ ) de (4-fluorofenilo)(piperidina-4-ilo)metanona (5,00 g, 20,5 mmol) en DCM (33 mL) y trietilamina (10,0 mL, 71,8 mmol), la mezcla resultante se retiró del

baño de hielo después de 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se añadió a continuación a una mezcla de 1 M de  $K_3PO_4$  acuosa (100 mL), se añadió  $H_2O$ , y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se cromatografiaron ( $CH_2Cl_2/EtOAc$ ) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro.

**Intermedio 25: Etapa a**

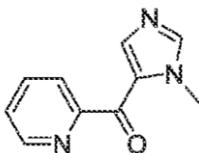
**(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol**



Se añadió una solución de cloruro de isopropilomagnesio/complejo de cloruro de litio (1,3 M en THF, 19,5 mL, 25,35 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 5-bromo-1-metilo-1H-imidazol (4,12 g, 25,58 mmol) en THF (130 mL) a 0°C. Después de 15 minutos, se añadió la (solución Grignard a través de la canulación a una solución de picolinaidehído (2,0 mL, 20,93 mmol) en THF seco (55 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C, a continuación, se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se repartió entre salmuera y acetato de acetato. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice. 0-5% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 25: etapa b**

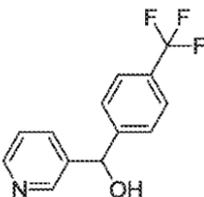
**(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanona**



Una mezcla heterogénea de (1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol (1,41 g, 7,45 nmol, intermedio 25: etapa a) y dióxido de manganeso (3,24 g, 37,27 mmol) en 1,4-dioxano (52 mL) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

**Intermedio 26: etapa a**

**Piridina-3-ilo (4--(Trifluorometilo) fenilo)metanol**



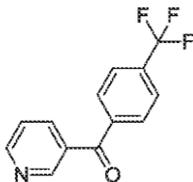
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 25: etapa A utilizando 3bromopiridina y 4-(trifluorometilo)benzaldehído en lugar de 5-bromo-1-metilo-1H-imidazol y picolinaldehído, respectivamente.

**Intermedio 26: etapa b**

**Piridina-3-ilo(4-(trifluorometilo)fenilo)metanona**

5

10



15

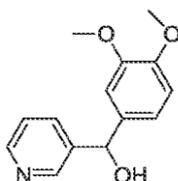
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 25: etapa b utilizando piridina-3-ilo (4-(trifluorometilo)fenilo)metanol (Intermedio 26: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol

**Intermedio 27: etapa a**

20

**(3,4-Dimetoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

25



30

Se añadió (3,4-Dimetoxifenilo) de bromuro de magnesio (0,5 M en THF, 9,5 mL, 4,75 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de nicotinaldehído (0,88 mL, 9,37 mmol) en THF seco (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se intentó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-60% EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón.

35

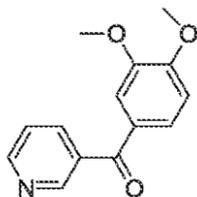
**Intermedio 27: etapa b**

40

**(3,4-dimetoxifenil)(piridina-3-ilo)metanona**

45

50



55

El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 25: etapa b utilizando (3,4-dimetoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol (Intermedio 27: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol.

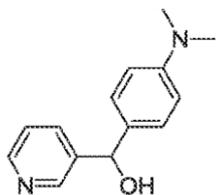
60

**Intermedio 28: etapa a**

**(4-Dimetiloamino) phenilo (piridina-3-ilo)metanol**

65

5



10

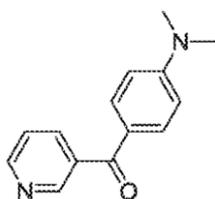
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 27: etapa a utilizando (4-(Dimetiloamino)fenilo) bromuro de magnesio en lugar de (3,4- dimetoxifenilo) de magnesio bromuro.

15

**Intermedio 28: etapa b**

**(4-Dimetiloamino) fenilo)(piridina-3-ilo)metanona**

20



25

30

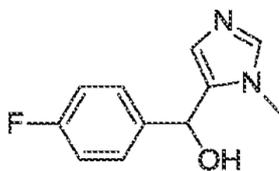
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 25: etapa b usando (4(Dimetilamino) fenilo)(piridina-3-ilo)metanol (Intermedio 28: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol.

35

**Intermedio 29: etapa a**

**(4-Fiuorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol**

40



45

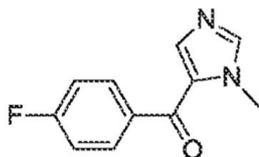
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 27: etapa a utilizando (4-- fluorofenil) bromuro de magnesio y 1-metilo-1*H*-imidazol-5-carbaidehído en lugar de (3,4dimetoxifenilo) de bromuro de magnesio y nicotinaldehído, respectivamente.

50

**Intermedio 29: etapa b**

**(4-Fluorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona**

55



60

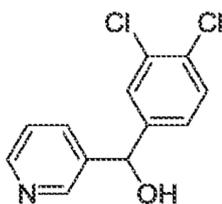
65

El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 25: etapa b usando (4-fluorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol (intermedio 29: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(pyridin-2-ilo)metanol.

**Intermedio 30: etapa a**

**(3,4- Diclorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

5



10

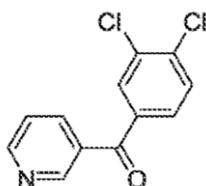
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 27: etapa a utilizando (3,4-diclorofenilo) bromuro de magnesio en lugar de (3,4-dimetoxifenilo) bromuro de magnesio.

15

**Intermedio 30: etapa b**

**(3,4-Diclorofenilo (piridina-3-ilo)metanona**

20



25

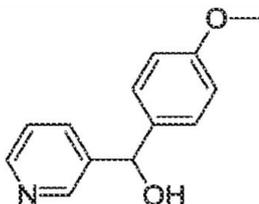
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 25: etapa b usando 3,4 diclorofenilo(piridina-3-ilo)metanol (Intermedio 30: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol.

30

**Intermedio 31: etapa a**

**(4- Metoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

35



40

45

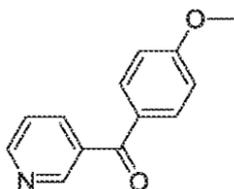
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el compuesto intermedio 27: etapa a utilizando (4-metoxifenilo) bromuro de magnesio en lugar de (3,4 dimetoxifenilo) de bromuro de magnesio.

**Intermedio 31: etapa b**

50

**(4-Metoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanona**

55



60

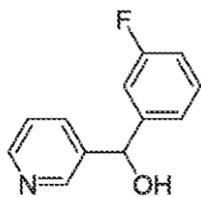
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 25: etapa b usando (4-metoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol (Intermedio 31: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol.

65

**Intermedio 32: etapa a**

**(3-fluorofenil)(piridina-3-ilo)metanol**

5



10

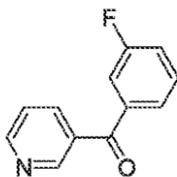
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 27: etapa a utilizando (3-fluorofenil) bromuro de magnesio en lugar de (3,4-dimetoxifenil) bromuro de magnesio.

15

**Intermedio 32: etapa b**

**(3-fluorofenil)(piridina-3-ilo)metanona**

20



25

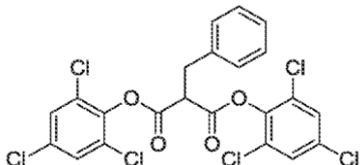
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Intermedio 25: etapa b usando (3-fluorofenil)(piridina-3-ilo)metanol (intermedio 32: etapa a) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(piridina-2-ilo)metanol,

30

**Intermedio 33: etapa a**

**Bis (2,4,6-Triclorofenilo) 2-bencilmalonato**

35



40

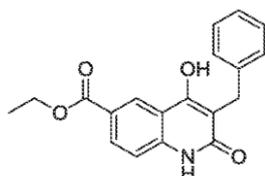
Una mezcla de 2-ácido bencilmalónico (10,0 g, 51,5 mmol), 2,4,6-triclorofenol (20,3 g, 103 mmol), y POCl<sub>3</sub> (12,0 mL, 129 mmol) se agitó bajo aire a 105°C durante 2 horas. La reacción se enfrió luego a la temperatura ambiente. se vierte sobre 150 mL de hielo, y se extrajo con 4: 1 de éter/DCM (3 x 150 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 400 mL) y 4M acuoso NaCl (1 x 100 mL), y la capa orgánica amarilla se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). filtró y se concentró por evaporación rotatoria a <40°C para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso de color canela que se convirtió en un sólido de color beige después de reposar.

50

**Intermedio 33: etapa b**

**Etilo-3-bencilo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxilato**

55



60

65

Una mezcla de 4-aminobenzoato de etilo (2,85 g, 17,2 mmol) y bis (2,4,6-triclorofenilo) 2-bencilmalonato (11,4 g 20,7 mmol, intermedio 33: etapa a) se sometió a microondas a 250°C durante 15 minutos (Biotage Initiator). La reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el semisólido resultante de color tostado se dispersó en éter (15 mL)

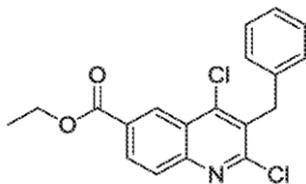
y se filtró. La torta de filtro de color beige se lavó con éter (1x 15 mL) y se secó a 100°C para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color beige claro.

**Intermedio 33: etapa c**

5

**Etilo-3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato**

10



15

Una mezcla de acetato de 3-bencilo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxilato (0,746 g, 2,31 mmol, Intermedio 33: etapa b) en POCl<sub>3</sub> (4,29 mL, 46,1 mmol) se agitó a reflujo (130°C la temperatura del bloque de aluminio) durante 30 minutos. La solución amarilla clara se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hielo (50 mL), y se inactivó con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (1x12 mL) en hielo. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

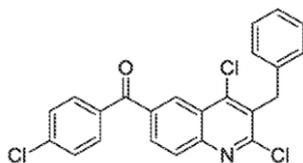
20

**Intermedio 33: etapa d**

25

**(3-Bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona**

30



35

Se añadió una solución de 1-cloro-4-iodobenzene (146 mg, 0,611 mmol) en THF (0,8 mL) gota a gota bajo argón a una solución de 72°C de *n*-BuLi (2,59 M en hexano, 0,236 mL, 0,611 mmol) en THF (1,5 mL). La solución amarilla transparente resultante se agitó a -72°C durante 25 minutos, y después se trató gota a gota con una solución de acetato de 3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato (200 mg, 0,555 mmol Intermedio 33: etapa c) en THF (0,8 mL). La solución oscura resultante se agitó a -72°C durante 30 minutos, y después se dejó calentar a 0°C durante 15 minutos y después se inactivó con 5 M acuosa NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). La mezcla se diluyó con éter dietílico (5mL), y la capa acuosa se extrajo con éter (1 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo que se cromatógrafió por flash con una mezcla de heptano a 30% de gradiente de EtOAc/heptano para proporcionar una relación de ~1:1 molar del compuesto del título y se recuperó etilo 3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato.

40

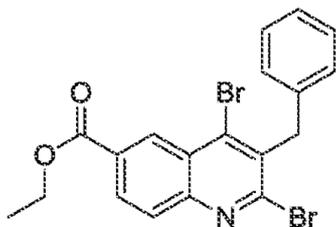
45

**Intermedio 34: etapa a**

50

**Etilo 3-bencilo-2,4-dibromoquinolina-6-carboxilato**

55



60

Una mezcla de acetato de etilo 3-bencilo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxilato (0,749 g, 2,32 mmol, Intermedio 33: etapa b) en POBR<sub>3</sub> (13,3 g 46,3 mmol) se agitó a 130°C durante 30 minutos, y luego se dejó enfriar a la habitación durante la noche la temperatura en cuyo punto se solidificó. Este se repartió con 50 mL de DCM y 50 mL de hielo, y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x 50 mL). Las capas orgánicas nublados combinadas se filtraron y el

65

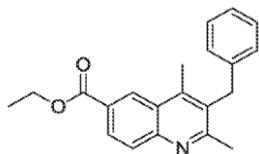
filtrado amarillo claro se concentró para proporcionar un sólido amarillo que se trituró en 50 mL de tolueno caliente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un polvo beige.

**Intermedio 34: etapa b**

5

**Etilo-3-bencilo-2,4-dimetilquinolina-6-carboxilato**

10



15

Una mezcla de 3-bencilo-2,4-dibromoquinolina-6-carboxilato de etilo (0,245 g, 0,545 mmol, Intermedio 34: etapa a), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,229 mL, 1,64 mmol), y  $K_2CO_3$  acuosa 5 M (0,436 mL, 2,18 mmol) se trató con Pd ( $PPH_3$ )<sub>4</sub> (63 mg, 0,055 mmol) y dioxano (3 mL). Este se sometió a microondas bajo argón a 140°C durante 15 minutos (Biotage Initiator). La reacción se diluyó con 1:1 de heptano/EtOAc (5 mL), se filtró, y el capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se cromatografió con un gradiente EtOAc/heptano a 70% para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color ámbar claro que cristalizó al reposar.

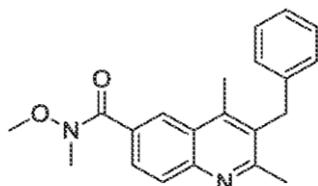
20

**Intermedio 34: etapa c**

25

**3-Bencilo-N-metoxi-N,2,4-trimetilquinolina-6-carboxamida**

30



35

Una suspensión de acetato de 3-bencilo-2,4-dimetilquinolina-6-carboxilato (99,5mg, 0,312 mmol, Intermediario 34: etapa b) y N,O-dimetilhidroxilamina •HCl (42,2 mg, 0,433 mmol) en THF (1mL) se agitó a 0°C en atmósfera de argón mientras  $iPrMgCl$  (2,01 M en THF, 0,43 mL, 0,864 mmol) se añadió gota a gota. La solución oscura resultante se agitó a 0°C durante la noche mientras que el baño de hielo expiró. A continuación, se inactivó con 5M acuosa  $NH_4Cl$  (4 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se concentraron, y el residuo se cromatografió por flash con una mezcla de heptano a 100% de gradiente de EtOAc para dar el compuesto del título como un aceite ámbar.

40

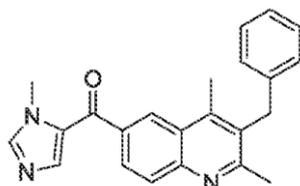
45

**Intermedio 34: etapa d**

**(3-Bencilo-2,4-dimetilquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona**

50

55



60

Una solución translúcida de 5-yodo-1-metilo-1H-imidazol (197 mg, 0,946 mmol) en THF (1,5 mL) se agitó a 0°C mientras  $iPrMgCl$  (2,01 M en THF, 0,43 mL, 0,864 mmol) gota a gota se añadió en atmósfera de argón. El baño de hielo se retiró inmediatamente y la mezcla blanca se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se añadió gota a gota rápidamente a una solución de 3-bencilo-N-metoxi-N,2,4-trimetilquinolina-6-carboxamida (71,9 mg, 0,215 mmol Intermedio 34: etapa c) en THF (0,5 mL,) a temperatura ambiente. La mezcla opaca lechosa resultante se agitó a la habitación entonces la temperatura durante 1,5 horas, y se inactivó con 1M  $NaHCO_3$  acuoso (6 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 6 mL). Las capas orgánicas combinadas se mostraron mediante LCMS a ser una mezcla de compuesto del título y material de partida, por lo que el material se concentró a partir de THF (3x) y volvió a someter a las condiciones

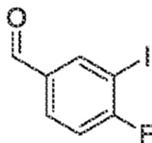
65

anteriores pero con reacción a 50°C durante 2 horas. Después, la reacción se trató como se ha descrito anteriormente, y el residuo se sometió a cromatografía flash con una mezcla de heptano a 100% de gradiente de EtOAc para proporcionar una relación 1: 4 mol del compuesto del título y N-metiloimidazol.

5 **Intermedio 35: etapa a**

**4-Fluoro-3-yodobenzaldehído**

10



15

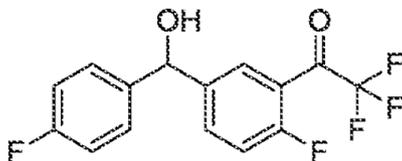
Una mezcla de  $\text{NaIO}_4$  (61,6g, 288 mmol) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (120 mL, 1,27 mol) se trató con KI (63,8 g 384 mmol) bajo aire a temperatura ambiente con agitación superior, y la mezcla de color canela resultante se agitó en un baño de hielo seco- $\text{CH}_3\text{CN}$  mientras que  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se añadió gota a gota durante 20 minutos, manteniéndose la temperatura interna por debajo de 20°C. Inmediatamente después de completarse la adición  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , la reacción de color marrón oscuro se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se trató con 4-fluorobenzaldehído (59,1 mL, 560 mmol) en una porción más de -30 segundos, seguido por BHT (617 mg, 2,8 mmol), y la reacción marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C con agitación de baño de hielo intermitente durante las primeras horas hasta que cesó la exotermia suave. A continuación, la suspensión opaca ligera resultante de color amarillo se agitó en un baño de hielo y se trató con 12N de HCl acuoso (40 mL) rápidamente gota a gota durante 1,5 minutos. Después de agitarse durante 5 minutos adicionales, la suspensión de color amarillo se trató con  $\text{CHCl}_3$  (200 mL), BHT (600 mg), y agua con hielo (200 mL) y se agitó durante 5 minutos. Después, la mezcla naranja se repartió con  $\text{CHCl}_3$  (200 mL) y agua (800 mL). La capa orgánica amarilla se lavó con agua (1x1 L; pH -2) y 2 M de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuosa/0,5 M de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuosa (1x500 mL; pH > 11), y la capa clara amarilla orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró por evaporación rotatoria a temperatura ambiente para proporcionar un sólido amarillo. Esto se recogió en heptano (250 mL) y se concentró de nuevo por debajo de 40°C en el compuesto del título bruto como un sólido amarillo. Esto se recrystalizó en heptano (600 mL) y BHT (600 mg) para proporcionar, después de lavar la torta de filtro cristalino con heptano (1 x 80 mL), el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

35

**Intermedio 35: etapa b**

**2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluoro-5-((4-fluorofenilo)(hidroxi)metilo)fenilo)etanona**

40



45

Una solución de 4-fluorofenilomagnesio bromuro (3,64 mL, 1,1 M en el THF, 4,0 mmol) en THF (3,6 mL) se agitó en un baño de hielo seco/acetona en atmósfera de argón mientras que una solución de 4-fluoro-3-yodobenzaldehído (1,00 g, 4,00 mmol, Intermedio 35: etapa a) en THF (6,4 mL) se añadió rápidamente gota a gota durante 1,5 minutos, y después la reacción se transfirió inmediatamente a un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos, la reacción clara, incolora se enfrió en el baño de hielo seco/acetona y se trató con  $i\text{PrMgCl}$  (2,04 mL, 2,06 M en el THF, 4,20 mmol) gota a gota rápidamente durante 2,5 minutos. La reacción de color amarillo se agitó durante 30 minutos, y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida gota a gota durante 30 segundos. Después, la reacción amarilla homogénea se retira inmediatamente del baño frío y se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 2,5 horas, la reacción homogénea de color amarillo oscuro se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se inactivó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  acuoso-1M (10 mL) en una porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con MTBE (1 x 10 mL-1x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 M NaCl (1x3 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró dos veces de DCM para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo claro.

60

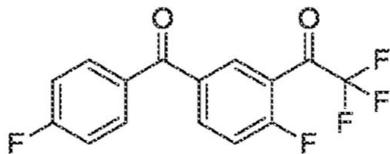
**Intermedio 35: etapa c**

**2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluoro-5-(4-fluorobenzoilo)fenilo)etanona**

65

5

10



15

20

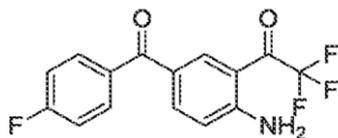
Una solución amarilla homogénea de 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metilo)fenil)etanona (1,15 g, 3,64 mmol, intermedio 35: etapa b) y TEMPO (18,4 mg, 0,118 mmol) en DCM (7,3 mL) se agitó en un baño de hielo mientras que una solución de KBr acuoso (43 mg, 0,36 mmol) en 1 M de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1,27 mL, 1,27 mmol) se añadió en una porción. NaOCl [4,6 mL, 0,89 M (6,15% en peso de lejía Clorox), 4,1 mmol] se añadió gota a gota durante 5 minutos a la bicapa homogénea. Después de 20 minutos de agitación en el baño de hielo, se recogió la capa orgánica de color amarillo claro, y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x6 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso 5 M (1 x 3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo claro.

#### Intermedio 35: etapa d

25

#### 1-(2-Amino-5-(4-fluorobenzoylo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanona

30



35

40

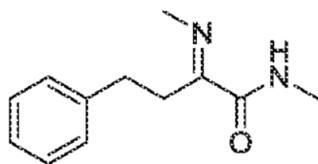
Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-5-(4-fluorobenzoylo)fenil)etanona (1,09 g, 3,47 mmol, Intermedio 35: etapa c) en DMSO (1 mL) se burbujó con gas NH<sub>3</sub> por 1 minutos en un 200 mL capacidad matraz de fondo redondo de presión, y luego se redujo bajo aire. La reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre MTBE (6 mL) y 1M acuosa NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 6 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró. El residuo se cromatografió por flash con una mezcla de heptano a 40% de gradiente acetona/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

#### Intermedio 35: etapa e

45

#### N-Metilo-2-(metilimino)-4-fenilobutanamida

50



55

Se añadió Metilamina (1,9 mL, 7,8 M en EtOH, 15 mmol) a acetato de Etilo 2-oxo-4-fenilbutanoato (1,02 g, 4,94 mmol) en una porción a temperatura ambiente, y sobre agitación a temperatura ambiente la solución se calentó espontáneamente y se convirtió en una pasta de color blancuzco sólida dentro de 10 segundos. Después de estar sentada durante -1 minuto, la reacción se diluyó con éter (10 mL) y se filtró. La torta de filtro blanco se lavó con éter (2x3 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

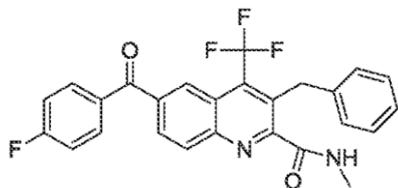
#### Intermedio 35: etapa f

65

#### 3-Bencilo-6-(4-fluorobenzoylo)-N-metilo-4-(trifluorometilo)quinolina-2-carboxamida

5

10



15

20

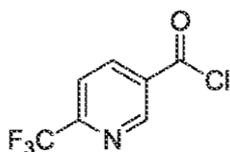
Una mezcla de 1-(2-amino-5-(4-fluorobenzoyl)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol (107 mg, 0,345 mmol, Intermedio 35: etapa d) N-metilo-2-(metilimino)-4-fenilbutanamida (85,5 mg, 0,418 mmol, Intermedio 35: etapa e), y DMSO (0,17 mL) se agitó a 100°C durante ~1 minuto para formar una solución de color amarillo claro. Ácido benzenosulfónico se añadió (216 mg, 1,37 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 130°C durante 3 horas. la solución espesa de color naranja se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre 2M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (3 mL) y EtOAc (4 mL), y la capa orgánica se lavó con 5M de NaCl acuoso (1x4 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida con isocrática DCM seguido por un DCM a 40% de gradiente de EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

#### Intermedio 36: etapa a

25

#### 6-(trifluorometilo)cloruro de nicotinoilo

30



35

40

A un matraz de 1L de 3 boquillas equipado con un agitador en cabeza, adaptador de Claisen, un borboteador de nitrógeno, embudo de adición de 60 mL y termopar se añadió 6-(trifluorometilo)ácido nicotínico (45 g, 235,5 mmol), diclorometano (540 mL) y DMF (0,910 mL, 11,77 mmol) mediante una jeringa. A esto solución se añadió cloruro de oxalilo (24,51 mL, 282,56 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después, la reacción se filtró y el filtrado transparente se condensó en vacío para proporcionar el compuesto del título como un semisólido marrón.

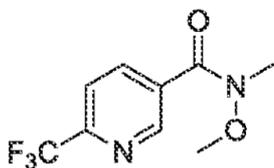
45

#### Intermedio 36: etapa b

#### N-Metoxi-N-metilo-6-(trifluorometilo)nicotinamida

50

55



60

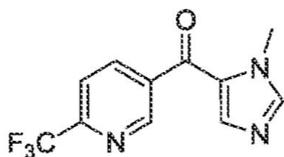
65

A un matraz de 3 boquillas equipado con un agitador en cabeza, adaptador de Claisen, un borboteador de nitrógeno, embudo de adición de 125 mL y termopar se añadió 6-(trifluorometilo)cloruro de nicotinoilo (49,3 g, 235,2 mmol, Intermedio 36: etapa a), diclorometano (493 mL), y N,O-hidrocloruro de dimetildroxilamina (25,63 g 258,8 mmol). Después de que la mezcla se enfrió a 7°C, se añadió tales diisopropiletamina (90,263 mL, 517,6 mmol) tal que la temperatura de adición no excediera de 16°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 mL.) seguido de agua (100 mL) y después se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un aceite de color parduzco.

#### Intermedio 36: etapa c

**(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona**

5



10

15

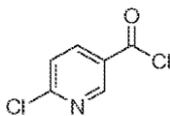
20

25

A un matraz de 3L 4-neck equipado con un agitador superior, un burbujeador de nitrógeno y termopar se añadió 5-bromo-1-metilo-1H-imidazol (47,96 g, 297,9 mmol), seguido por el THF(537 mL). A esta solución a temperatura ambiente se le añadió complejo de cloruro de isopropilomagnesio/cloruro de litio [1,3 M en THF] (246,8 mL, 320,8 mmol)(temperatura de adición se mantiene entre 16,6 y 25°C) para proporcionar una suspensión lechosa y la reacción se agitó durante 60 minutos y después se enfrió a 5,3°C en un baño de hielo. A esta mezcla se añadió una solución de N-metoxi-N-Metilo-6-(trifluorometilo)nicotinamida (53,66 g, 229,14 mmol, intermedio 36: etapa b) en THF (268,3 mL)(temperatura de adición entre 5,3 y 5,6°C) para proporcionar una mezcla de color naranja. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, THF (200 mL) se añadió y la reacción se agitó durante 2 horas. la reacción se enfrió luego a 4°C con un baño de hielo y cuidadosamente inactivó con HCl acuoso 2 N a un pH=7, enfriamiento de la temperatura alcanzó 12°C. la mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 mL), separación de fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x200 mL..) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se eliminó el disolvente. se añadió éter caliente y después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido.

**Intermedio 37: etapa a**

30

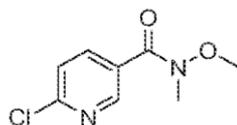
**6-Cloropiridina-3-cloruro de carbonilo**

35

40

En un Matraz de fondo redondo de 250ml se colocó una solución de 6-cloropiridina-3-ácido carboxílico (15,8 g, 100,28 mmol.) en cloruro de tionilo (100 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el título compuesto como un aceite de color amarillo.

45

**Intermedio 37: etapa b****6- Cloro-N-metoxi-N-metilpiridina-3-carboxamida**

50

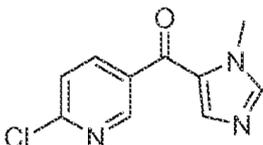
55

En un matraz de fondo redondo de 1000mL, se colocó hidrocloreto de metoxi (metilo) amina (12 g, 123,02 mmol.), trietiloamina (40 g, 395,30 mmol.). Esto fue seguido por la adición de una solución de 6-cloropiridina-3-cloruro de carbonilo (17,6 g, 100,00 mmol, Intermedio 37: etapa a) en diclorometano (100 mL) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título como aceite amarillo.

60

**intermedio 37: etapa c****2-cloro-5-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)carbonilo]piridina**

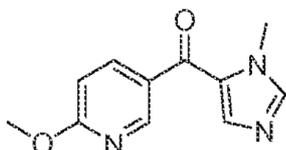
65



5 En un matraz de 3 boquillas de fondo redondo de 250mL, se colocó una solución de 1-metilo-1*H*-imidazol (5 g, 60,90 mmol,) en tetrahidrofurano (40 mL). Esto fue seguido por la adición de *n*-BuLi (29,3 mL, 2,5M de hexanos) a -78°C, a continuación, se agitó durante 45 minutos. a esto se añadió Et<sub>3</sub>SiCl (9,5 g, 61,00 mmol, 100%), la solución se agitó durante 1 hora a -78°C. se añadió a la mezcla de *n*-Bull (26 mL, 2,5 M en hexanos), y se agitó durante otros 45 minutos a la mezcla se añadió una solución de 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (8,13 g 40,52 mmol, Intermedio 37:paso b) del tetrahidrofurano (20 mL) a -78°C la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor ph de la solución se ajustó a 3-4 con cloruro de hidrógeno acuoso (1 mol/L), después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Hidróxido sódico acuoso (1,5 mol/L) se empleó para ajustar la ph a 9-10. La solución resultante se diluyó con 100 mL de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano y las capas orgánicas combinadas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0~15:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

#### Intermedio 37: etapa d

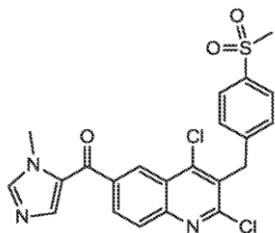
#### (6-Metoxipiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona



30 En un matraz de fondo redondo de 50mL, se colocó una solución de Na (260 mg, 11,30 mmol,) en metanol (15 mL), la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Entonces 2-cloro-5- [(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) carbonilo] piridina (250 mg, 1,13 mmol, Intermedio 37: se añadió la etapa e). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 75°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0~20:1) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

#### Intermedio 38: el paso a

#### (2,4-Dicloro-3-(4-(metilosulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona



55 Una mezcla de (4-aminofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) metanona (0,80 g, 3,976 mmol, Intermedio 20: etapa c) y 2-(4-metilsulfonilobencilo) ácido malónico (1,08 g, 3,976 mmol, intermedio 8: etapa b), en POCl<sub>3</sub> (10 ml) se calentó a 105°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de POCl<sub>3</sub>. El residuo se vertió en hielo H<sub>2</sub>O y se trató con NH<sub>4</sub>OH acuoso a pH 8-9 (temperatura de la mezcla acuosa se mantuvo fría durante la adición). la mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró para proporcionar un marrón sólido en bruto. Los sólidos brutos se secaron a presión reducida durante una noche, se aclaró con ET<sub>2</sub>O y se secan. Los sólidos se diluyeron con DCM y se filtraron de aclarado varias veces. El filtrado que contiene el producto se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

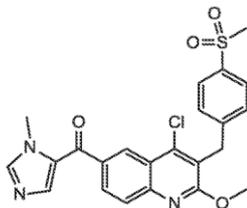
#### Intermedio 38: etapa b

#### (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilosulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) metanona

65

5

10



15

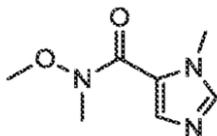
Una mezcla de (2,4-dicloro-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) metanona (1 g, 2,085 mmol, intermedio 38: etapa a) y metóxido de sodio sólido (0,56 g, 10,42 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó en un tubo sellado a 105°C por 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y la suspensión resultante se filtró a través Celite® enjuagar varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se cromatografió (Heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

20

#### Intermedio 39: etapa a

##### N-metoxi-N,1-dimetilo-1*H*-imidazol-5-carboxamida

25



30

Trietiloamina (5,51 mL, 39,646 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de disponible comercialmente 1-metilo-1*H*-imidazol-5-acido carboxílico (2 g, 15,859 mmol), hidrocloreuro de N, O-dimetilhidroxiamina (1,55 g, 15,859 mmol), y EDCI (3,65 g, 19,03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Agua (50 mL) se añadió seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. después se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y se cromatografió el aceite residual (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para proporcionar el producto como un sólido.

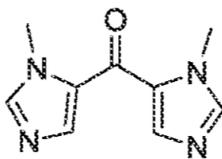
35

40

#### Intermedio 39: etapa b

##### Bis (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) metanona

45



50

55

A una solución de 5-bromo-1-metilo-1*H*-imidazol (1,2 g, 7,448 mmol) en DCM (10 mL), se añadió bromuro de etilo magnesio (2,5 mL, 7,448 mmol; 3,0 M en éter dietílico) gota a gota durante un período de 10 minutos. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se enfrió en un baño de hielo a 0°C y N-metoxi-N,1-dimetilo-1*H*-imidazol-5-carboxamida (1,0 g, 6,206 mmol, Intermediario 39: etapa a) se disolvió en DCM (3 mL) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la suspensión amarilla resultante se añadió agua seguido de 6M vi acuosa de HCl a un pH neutro (pH=6-7). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2X). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se precipitó con ET<sub>2</sub>O, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

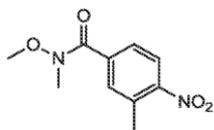
60

65

#### Intermedio 40: etapa a

##### N-Metoxi-N,3-dimetilo-4-nitrobenzamida

5



10

Se añadió trietilamina (7,6 mL, 54,651, mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 3-metilo-4-acido nitrobenzoico (5 g, 27,326 mmol), N,O-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (2,99 g, 30,058 mmol), y EDCI (6,28 g, 32,791 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Agua (50 mL) se añadió seguido por DCM adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró, se eliminó el disolvente y el aceite residual se cromatografió (DCM/EtOAc) para proporcionar el producto como un sólido blanco.

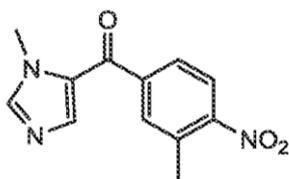
15

**Intermedio 40: etapa b**

20

**(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(3-metilo-4-nitrofenilo)metanona**

25



30

Se añadió una solución de EtMgBr (3,0 M en éter dietílico, 8,5 mL, 25,689 mmol) gota a gota, durante un período de 25 minutos, a una solución de 5-bromo-1-metilo-1H-imidazol (4,1 g, 25,689 mmol) en DCM seco (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió en un baño de salmuera seca y se añadió N-metoxi-N,3-dimetilo-4-nitrobenzamida (4,8 g, 21,408 mmol, intermedio 40: etapa a), gota a gota disuelta en 10 mL de DCM. Una masa sólida de color marrón oscuro formado. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la suspensión seguido de HCl acuoso 6M lentamente para neutralizar la mezcla (pH=6-7). Se añadió más DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se añadió ET<sub>2</sub>O, la suspensión se sometió a ultrasonidos, y los precipitados se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

35

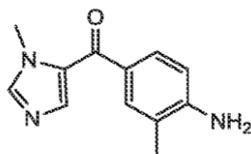
40

**Intermedio 40: etapa c**

45

**(4-Amino-3-metilfenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona**

50



55

Una mezcla de (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(3-metilo-4-nitrofenilo)metanona (3,3g, 13,456 mmol, intermedio 40: etapa b) y de estaño (II) dihidrato de cloruro (15,6 g, 67,282 mmol) en EtOH (80 mL) se agitó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó a vacío para eliminar la mayor parte del EtOH. El residuo se vertió en una solución acuosa de NaOH/hielo 3M aclarado con EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lleno, y se evaporaron en vacío para proporcionar producto en bruto. El compuesto del título sólido de color tostado se precipitó a partir de ET<sub>2</sub>O, se recogió por filtración y se secó.

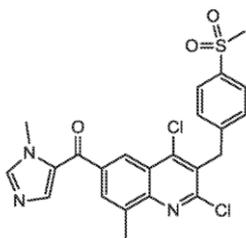
60

**Intermedio 40: etapa d**

65

**(2,4-Dicloro-8-metilo-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona**

5



10

15

20

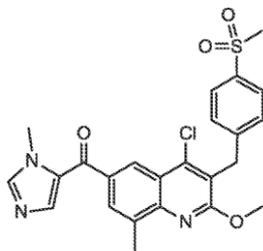
Una mezcla heterogénea de (4-amino-3-metilfenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,8 g, 3,717 mmol, intermedio 40: etapa c), 2-(4-metilsulfonilobencilo)ácido malónico (1,0g, 3,717 mmol, intermedio 8: etapa b) y  $\text{POCl}_3$  (10mL) se calentó a 105°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se añadió agua con hielo y la mezcla se trató con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso (mantuvo la adición de hielo durante la adición) a un pH básico 8-9. La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró para proporcionar un sólido de color tostado bruto. Los sólidos brutos se secaron completamente, se aclaró con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secaron bajo presión reducida. Los sólidos se diluyeron con DCM y se filtró a enjuagar varias veces. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto sólido de color tostado precipitó con MeOH. filtró y se secó.

#### Intermedio 40: etapa e

25

#### (4-Cloro-2-metoxi-8-metilo-3-(4-(metilfulfnilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona

30



35

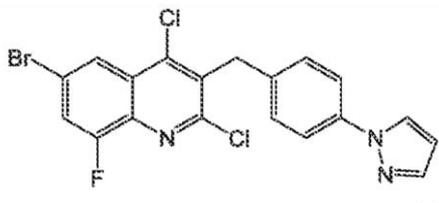
40

Una mezcla de (2,4-dicloro-8-metilo-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (1,1 g, 2,15 mmol, Intermedio 40: etapa d) y metóxido de sodio seco (0,58 g, 10,75 mmol) en tolueno se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró a través Celite® enjuagar varias veces con DCM. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se cromatógrafió (10% de MeOH en DCM, gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de la recristalización a partir de MeOH y secado bajo presión reducida durante la noche.

45

#### Intermedio 41: etapa a

#### 3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-fluoroquinolina



60

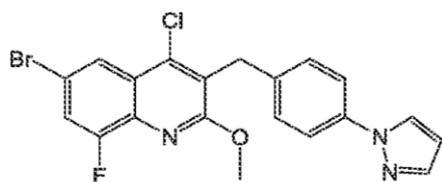
Una mezcla de 2-(4 (1-*H*-pirazol-1-ilo)bencilo) ácido malónicos (4 g, 15,37 mmol, intermedio 6: etapa b) y 4-bromo-2-fluoroanilina (2,7 g, 13.973 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (20 mL) se calentó a 105°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporaron a vacío para eliminar el exceso de  $\text{POCl}_3$ . El residuo se vertió  $\text{H}_2\text{O}$  hielo y se trató con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuosa a pH 8-9 (temperatura de la mezcla acuosa se mantuvo fría durante la adición). Los precipitados se recogieron, enjuagaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó bajo presión reducida. Los sólidos se diluyó con DCM y los sólidos insolubles se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el producto como un sólido de color tostado.

65

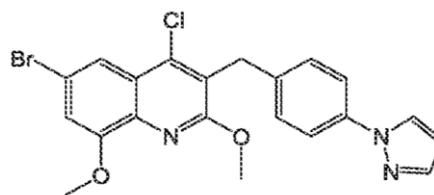
#### Intermedio 41: etapa b

#### 3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolina y 3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2,8-dimetoxiquinolina

5



and



10

15

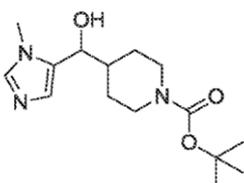
Una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)benzilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-fluoroquinolina (1,25 g, 2,771 mmol, intermedio 41: etapa a) y metóxido de sodio seco en tolueno se calentó en un matraz de fondo redondo sellado a 108-110°C durante 12 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. se añadió DCM y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® enjuagar varias veces con DCM. El filtrado se evaporó en vacío, se diluyó con MeOH y se filtró para proporcionar una mezcla de productos (Proporción de ~1:9) como un sólido blanquecino. Mezcla del producto a continuación sin purificación adicional.

20

#### Intermedio 42: etapa a

##### *tert*-Butilo 4-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato

25



30

35

Una solución de 5-bromo-1-metilo-1H-imidazol (25,0 g 155 mmol; se secó sobre tamices moleculares de 3Å, luego se filtró) en DCM (310 mL) se agitó en un baño de hielo mientras que *i*PrMgCl (72 mL de solución de 2,01M en THF, 145 mmol) se añadió rápidamente gota a gota en atmósfera de argón a través de un embudo de adición de igualación de presión. *i*PrMgCl residual se enjuagó con 50 mL THF, y se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 25 minutos. Una solución de *tert*-butilo 4-formilpiperidina-1-carboxilato (27,6 g, 130 mmol) (PharmaCore) en THF (65 mL) gota a gota durante 5 minutos a través de un embudo de adición de igualación de presión a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de color amarillo se inactivó con 5M de NH<sub>4</sub>Cl acuosa (250 mL) en una porción. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color ámbar claro.

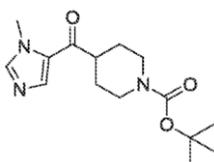
40

45

#### Intermedio 42: etapa b

##### *tert*-Butilo-4-(1-metilo-1H-imidazol-5-carbonilo)piperidina-1-carboxilato

50



55

60

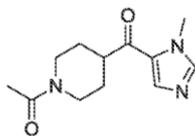
Una solución homogénea de *tert*-butilo 4-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato (32,2 g, 109 mmol; Intermedio 42, Etapa a) en dioxano (436 mL) se trató con MnO<sub>2</sub> (47,6 g, 547 mmol) y se agitó a 100°C bajo aire durante la noche (17 horas). Puesto que la reacción era solamente un 50% completa por NMR, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MnO<sub>2</sub> adicional (48,0 g, 552 mmol) y la reacción se agitó en aire a 100-°C durante 6,5 horas, después a temperatura ambiente durante 18 días, después se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la torta del filtro se lavó con negro EtCJAc. El filtrado bruto se trató con una tercera porción de MnO<sub>2</sub> (28,5 g, 327 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró entonces la reacción como anteriormente y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite de color amarillo oscuro claro. Este se sometió a cromatografía con una EtOAc a 50% de gradiente acetona/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo oscuro claro.

65

#### Intermedio 42: etapa c

**1-(4-(1-metilo-1H-imidazol-5-carbonilo)piperidina-1-ilo)etanona**

5



10

15

20

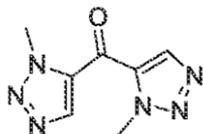
Una solución amarilla homogénea de *tert*-Butilo 4-(1-metilo-1H-imidazol-5-carbonilo)piperidina-1-carboxilato (10,1 g, 34,4 mmol; intermedio 42, etapa b) en DCM (172 mL) se trató con TFA (26,4 mL, 344 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se concentró a partir de tolueno (2 x 100 mL), y la luz clara resultante anera residuo se recogió en DCM (344 mL) y TEA (23,9 mL, 172 mmol). Se añadió anhídrido acético (3,91 ml, 41,3 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a alto vacío y el residuo se cromatografió usando 95: 5 DCM/MeOH con 2% de TEA como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron, se disolvieron en DCM (200 mL), y se lavaron con agua (2 x 200 mL) para retirar TEA. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, y el residuo se trituroó con MTBE (75 mL). A reflujo durante 15 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de color blancuzco de relleno se lavó con MTBE (2 x 3 mL) para proporcionar, después de secado al aire a 100°C, el compuesto del título como un polvo fino de color blanquecino.

**Intermedio 43:**

25

**Bis(1-Metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona**

30



35

40

45

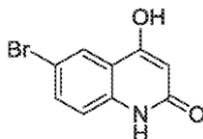
Una solución de 1-metilo-1H-1,2,3-triazole (0,954 g, 11,4 mmol, preparado de acuerdo con PCT Int Appl, 2008098104.) en THF (22 mL) se agitó a ~-70°C en atmósfera de argón mientras *n*-BuLi (2,56 M en hexanos; 4,29 mL, 11,0 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar durante otros 5 minutos, se añadió una solución de metoxi acetato de (etilo) carbamato (0,665 g, 4,99 mmol) (Aldrich) en THF (3 mL) se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de agitarse a ~-70°C durante otros 5 minutos, el baño frío se retiró y se permitió que la suspensión ligera se calentara a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y 20 minutos. Después, la reacción se inactivó a temperatura ambiente con 5M acuosa NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) y la capa acuosa se extrajo con THF (1x6 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. Una porción del residuo se cristalizó en ~30 mL de tolueno para proporcionar, después de lavar la torta de filtro con éter (1 x 3 mL) y heptano (1 x 3 mL), el compuesto del título en forma de agujas romas.

**Intermedio 44: etapa a**

50

**6-Bromo-4-hidroxiquinolina-2-(1H)-ona**

55



60

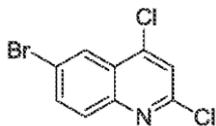
65

De acuerdo con el método general descrito en Synthetic Communications 2010, 40, 732, una mezcla de 4-bromoanilina (30,0 g, 174 mmol) y 2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (25,1 g, 174 mmol) se calentó a 80°C durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente para recibir 3-((4-bromofenilo)amino)3-ácido oxopropanoico. El subproducto de acetona se eliminó a vacío para proporcionar el producto intermedio como un sólido seco. Se añadió el reactivo de Eaton's (100 mL) al sólido, y después se calentó a 70°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua árido el precipitado marrón se filtró árido se enjuagó con agua. El precipitado de color pardo se trituroó con etanol, después se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro.

**Intermedio 44: etapa b**

**6-Bromo-2,4-dicloroquinolina**

5



10

Una solución de 6-bromo-4-hidroxiquinolina-2(1*H*)-ona (18,0 g, 75,1 mmol, intermedio 44: etapa a) y POCl<sub>3</sub> (84 mL) se calentó a 105°C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió luego lentamente en porciones en un baño de agua, la adición de hielo según sea necesario para regular el efecto exotérmico. Se añadió hidróxido de amonio acuoso concentrado para basificar la mezcla a pH 9-10. Los sólidos que se precipitaron se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón.

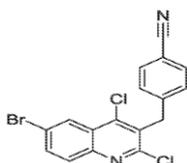
15

**Intermedio 44: etapa c**

20

**4 ((6-bromo-2,4-dicloroquinolina-3-ilo)metilo)benzonitrilo**

25



30

A una solución de diisopropilamina (1,40 mL, 9,96 mmol) en THF (12 mL) enfriada a 0°C se añadió *n*-butilolitio (2,5 M solución en hexanos, 3,80 mL, 9,50 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos después se enfrió a -78°C momento en el cual una solución separada de 6-bromo-2,4-dicloroquinolina (1,80 g, 6,51 mmol, Intermedio 44: etapa b) gota a gota se añadió en THF (29 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a -78°C por 30 minutos seguido de la adición de 4-(bromometilo)benzonitrilo (1,52 g, 7,74 mmol) en THF (5 mL). Después de un adicional de 10 minutos de agitación a -78°C, la reacción se transfirió a un baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de flash (gel de sílice, 0-5% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

35

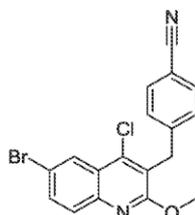
40

**Intermedio 44: etapa d**

45

**4-((6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina-3-ilo)metilo)benzonitrilo**

50



55

Una mezcla heterogénea de 4-((6-bromo-2,4-dicloroquinolina-3-ilo)metilo)benzonitrilo (650 mg, 1,16 mmol, Intermedio 44: etapa c) y metóxido de sodio (314 mg, 5,81 mmol) en tolueno seco (2,2 mL) se calentó a 105°C. Después de 9 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, aclarando con DCM. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-5% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el título compuesto como un sólido blanco.

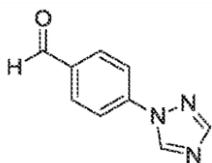
60

**Intermedio 45: etapa a**

65

**4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilo)benzaldehído**

5



10

15

20

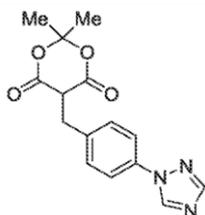
Se añadió 4-Fluorobenzaldehído (12,0 ml, 112 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una agitación, mezcla heterogénea de 1,2,4-triazole (11,6 g, 168 mmol) y carbonato de potasio (24,7 g, 179 mmol) en dimetilo formamida (220 mL) a 23°C. La mezcla se calentó a 105°C. Después de 3,5 horas, la mezcla se dejó enfriar a 23°C. La solución enfriada se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 2 L y se diluyó con agua (500 mL) y acetato de etilo (1200 mL). La mezcla bifásica se agitó hasta que las capas limpiamente separadas. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa semisaturada (3 x 100 RNL). La solución lavada se secó con sulfato de sodio, y la solución seca se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se suspendió en una mezcla de heptanos y acetato de isopropilo (5:1, 600 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de heptanos e isopropilo (5:1). Los sólidos se recogieron y se secaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### Intermedio 45: etapa b

25

#### 5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona

30



35

40

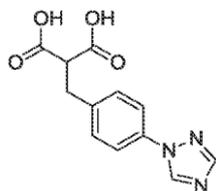
Se añadió L-Prolina (1,81 g, 15,6 mmol) a una mezcla agitada heterogénea de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)benzaldehído (13,5 g, 78,0 mmol, Intermedio 45, etapa a) y 2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (11,2 g, 78,0 mmol) en etanol (520 mL) a 23°C. Después de 1,5 horas, dietilo-1,4-dihidro-2,6-dimetilo-3,5-piridinadicarboxilato (19,7 g, 78,0 mmol) se añadió en una porción. Después de 16 horas, el etanol se retiró por evaporación rotatoria a 35°C para proporcionar un sólido amarillo (300 mL). Se añadió isopropanol y la mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos a 23°C. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol (150 mL). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

45

#### Intermedio 45: etapa c

#### 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)ácido malónico

50



55

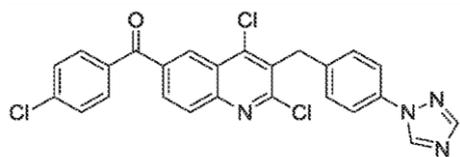
60

65

5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-4,6-diona (10,0 g, 33,2 mmol, intermedio 45, etapa b) se disolvió en una mezcla de agua (30 mL) y se ácido trifluoroacético (50 mL). La mezcla se calentó a 65°C. Después de 2,5 horas, la mezcla se dejó enfriar a 23°C, agua y ácido trifluoroacético se eliminaron por evaporación rotativa a 45°C. El tolueno (100 mL) se añadió al residuo y después la mezcla se concentró por evaporación rotativa a 45°C. Se añadió tetrahidrofurano (100 mL) y 6 M solución acuosa de ácido clorhídrico (28 mL) al residuo en secuencia. La mezcla heterogénea resultante se agitó a 23°C. Después de 10 minutos, la mezcla se concentró por evaporación rotativa a 45°C. Se añadió tetrahidrofurano (100 mL) al residuo y la mezcla se concentró por evaporación rotativa a 45°C. Se añadió tolueno (100 mL) al residuo y la mezcla se concentró por evaporación rotativa a 45°C. El sólido blanco resultante se secó bajo vacío a 40°C. El producto sólido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional,

#### Intermedio 45: etapa d

#### (3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona



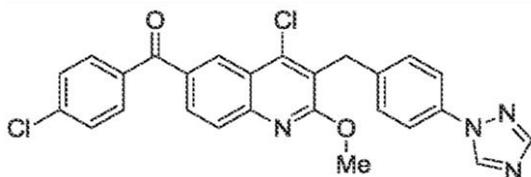
10 Una mezcla de ácido 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)ácido malónico (1,50 g, 5,74 mmol, intermedio 45, etapa c) y (4-aminofenilo)(4-clorofenilo)metanona (1,0 g, 4,32 mmol, intermedio 21: etapa b) en oxicluro de fósforo (16 mL) se calentó a 95°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió a 23°C después se diluyó con diclorometano (50 mL). La mezcla se concentró por evaporación rotativa a 33°C el resultante aceite de color naranja se disolvió en 100 mL, diclorometano luego se añadió lentamente a agua con hielo (100 mL) con agitación vigorosa. El pH se ajustó a 8 mediante la adición lenta de una solución de amoníaco acuoso saturado. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y la solución combinada se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se absorbió sobre 5 g de gel de sílice para cromatografía de columna flash de carga seca eluyéndose con 100% de hexanos inicialmente, clasificándose a acetato-hexanos de etilo al 80% de más de 30 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20

**Intermedio 45: etapa e**

**(3-(4-(1*H*1,2,4-Triazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)4-clorofenilo)metanona**

25



30

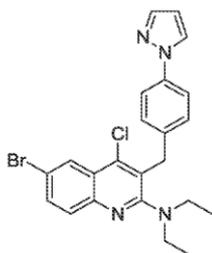
35 Una mezcla heterogénea de (3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona (370mg, 0,749 mmol, Intermediario 45, etapa d) y metóxido de sodio (405 mg, 7,49 mmol) en tolueno (3,7 mL) se calentó a 110°C. Alter 30 minutos, la mezcla se enfrió a 23°C y luego se filtró a través de Celite® aclarado con diclorometano. El filtrado se absorbió sobre 5g de gel de sílice para cromatografía de columna flash de carga seca sobre gel de sílice eluyendo con 30% acetate-hexanos etilo inicialmente, la clasificación a acetato-hexanos de etilo a 80% de más de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

40

**Intermedio 46:**

**3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)encilo)-6-cloro-*N,N*-dietilquinolina-2-amina**

45



50

55

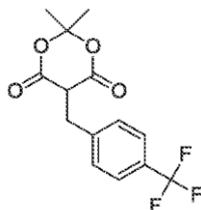
Una mezcla de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (1,44 g, 3,33 mmol, intermedio 6, etapa c) y dietilamina (6,91 mL, 66,5 mmol) en DMF (10 mL) en un tubo sellado se calentó en un baño de aceite 115°C durante 23 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua (5X, NaCl acuoso saturado añadido según sea necesario para conseguir la separación de fase). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, carga seca, 2-10% EtOAc/Heptane primera columna, 0-4% EtOAc-Heptane segunda columna) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

**Intermedio 47: etapa a**

65

5



10

15

20

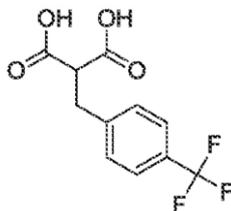
25

Procedimientos similares a los que se hace referencia en Tett. Lett. (2006), 651, D. Ramachary; Eur. J. Org. Chem. (2008), 975, D. Ramachary se emplearon. A un matraz de 3 boquillas de 5L equipado con un agitador mecánico superior, se cargó con 4-(trifluorometilo)benzaldehído (43,5 g, 250 mmol) seguido de la adición de EtOH anhidro (3.000 mL) y ácido de Meldrum (37,5 g, 260 mmol), dietilo 2,6-dimetilo-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (67,5 g, 166 mmol) y L-prolina por último (6,0 g, 51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción de color amarillento se agitó a temperatura ambiente bajo  $N_2$ . Se retiró una alícuota después de 4 horas y se enjuagó con EtOH y luego  $Et_2O$ , y se secó al aire. El  $^1H$  RMN de esta parte alícuota mostró que la reacción se había completado. La reacción completa se detuvo y el precipitado blanco de la reacción se recogió por filtración y se enjuagó con EtOH y luego  $Et_2O$  y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título en el primer cultivo como un sólido blanco fino. Los licores madre de color amarillento se concentraron y se dejaron cristalizar durante la noche a partir de EtOH y se recogió el material sólido como antes para proporcionar el compuesto del título.

#### Intermedio 47: Etapa b

#### 2-(4-(trifluorometilo)benzilo)ácido malónico

30



35

40

45

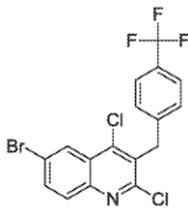
A un matraz de 2L que contiene 2,2-dimetilo-5-(4-(trifluorometilo)benzilo)-1,3-dioxano-4,6-diona (65 g, 215 mmol, intermedio 47: etapa a) se añadió una solución de TFA/agua (v/v, 560 mL/280 mL) a temperatura ambiente y la suspensión blanca se calentó entre 70°C y 78°C en un gran baño de aceite. La suspensión no se disolvió hasta que se alcanzó una temperatura de 72°C. Después de aproximadamente 40 minutos, la suspensión se convirtió en una solución homogénea clara. Después de 3 horas, la HPLC indicó que la reacción era completa. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio y se destiló azeotrópicamente con tolueno (4 x 100 mL) para dar un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

#### Intermedio 47: Etapa c

50

#### 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)benzilo)quinolina

55



60

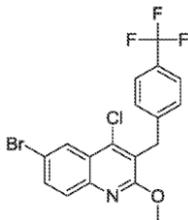
65

A un matraz de 3 boquillas 500 mL equipado con un condensador de reflujo y tubo de secado Dricrite®, fue cargado de  $POCl_3$  (190 mL) y después 2-(4-(trifluorometilo)benzilo)ácido malónico (28,5 g 109 mmol, Intermedio 47: etapa b) se añadió seguido de 4-bromoanilina (19 g, 110 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó en un manto de aluminio a 100°C, que resultó en una solución homogénea de color ámbar claro después de aproximadamente 10 minutos, la reacción se agitó a 110°C durante 6,5 horas, después de lo cual la eliminación de una parte alícuota y TLC (20% Hexano-DCM) mostró que la reacción se había completado. Los contenidos se transfirieron a un matraz de fondo redondo de cuello sencillo de 1L y el  $POCl_3$  se eliminó por evaporación. El material marrón oscuro resultante se vertió sobre cubitos de hielo (~500 g) en un matraz Erlenmeyer de 2L enfriado previamente a 0°C. Se

añadió DCM (~500 mL) y la solución se agitó a 0°C como una solución acuosa KOH de 6 M se añadió cuidadosamente (~500 mL). NH<sub>4</sub>OH acuosa de 5N (~100 mL) también se añadió para llevar el pH a ~8-9. El proceso de neutralización se mantuvo a 0°C. Se añadió más DCM y la fase orgánica se separó. La porción acuosa se lavó con DCM (3 x 250 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido marrón. El sólido bruto se trituró con CH<sub>3</sub>CN que proporcionó un sólido blanco esponjoso después de la filtración.

**Intermedio 47: Etapa d**

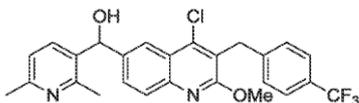
**6-Bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina**



A una matraz de de 1L que contiene 6-bromo-2,4-dicloro-3-(trifluorometilo)encilo)quinolina, (32,5 g 74,7 mmol, intermedio 47: etapa c) se añadió tolueno (550 mL) seguido de metóxido de sodio sólido (40 g, 740 mmol, 97% de pureza) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a reflujo (~118°C) en un manto de aluminio. TLC (50% Hexano-DCM) y HPLC después de 5,5 horas mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® mientras que todavía estaba caliente (80°C) y se enjuagó con tolueno caliente (~70°C, 500 mL). El filtrado incoloro se concentró, lo cual luego se solidificó para dar un sólido de color blanquecino.

**Intermedio 47: etapa e**

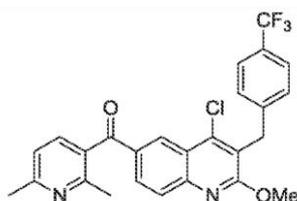
**(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)metanol**



A un matraz de 100 mL que contiene (4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina (2,5 g, 5,8 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF (55 mL) a temperatura ambiente lo que resultó en una mezcla homogénea incolora. La solución se enfrió a -70°C manteniéndose homogénea y después se añadió gota a gota *n*-butilolitio (2,5 M en hexanos, 2,6 mL, 6,5 mmol). El color de la solución se volvió marrón rojizo. Después de 1 minuto, (2,6-dimetilpiridina-3-carboxaldehído (1,01g, 7,5 mmol en 2 mL de THF) se introdujo y el color de la mezcla se volvió un color verde-amarillo ligero. Después de 15 minutos, HPLC y TLC (50% acetona-hexano) indicó que la reacción era completa. La mezcla se dejó calentar a 20°C durante 40 minutos, en cuyo tiempo la reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa. La reacción se diluyó más con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar una espuma naranja. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice (10% acetona-hexano aumentándose a 30% de acetona) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.

**Intermedio 47: Etapa f**

**(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)metanona**



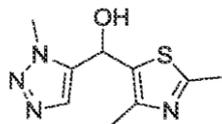
A un matraz de 100 mL que contiene (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)metanol (1,51 g, 3,1 mmol, Intermedio 47: etapa e) se añadió 1,4-dioxano (50 mL) seguido de MnO<sub>2</sub> activado (1,3 g, 15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en una manta de calentamiento de aluminio bajo N<sub>2</sub>. Después de 1 hora, la TLC (25% acetona: hexano) indicó que la reacción era completa. El contenido se filtró mientras que aún estaba caliente

a través de Celite® y se aclararon con THF. La solución de color amarillo claro resultante se concentró y se cromatografió mediante el paso a través de una columna de gel de sílice (10% acetona-hexano aumentándose a 25% de acetona) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillento ligero.

5 **Intermedio 48: etapa a**

(2,4-Dimetiltiazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol

10



15

20

25

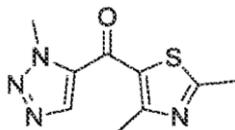
1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol se preparó de acuerdo a la referencia bibliográfica WO2008/98104. A un matraz de 2L que contiene 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol (9 g, 108,3 mmol) se añadió THF (1,500 mL) y la solución se enfrió a -40°C. A esta solución homogénea incolora se añadió *n*-butilolitio (2,5 M en hexanos, 45 mL, 112,5 mmol) gota a gota que inmediatamente dio una mezcla viscosa de color marrón oscuro. La mezcla se mantuvo entre 40 a 20°C durante 60 minutos, y luego una solución THF de 2,4-dimetiltiazol-5-carbaldehído (17,2 g, 121,8 mmol en 200 mL THF) se introdujo mediante una cánula. Una vez que se añadió el aldehído la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se inactivó vertiéndola en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La porción acuosa se extrajo con EtOAc en porciones. 7 x 400 mL. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice (10% acetona-DCM aumentándose a 50% de acetona y aumentándose a 10% MeOH-DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido ámbar.

**Intermedio 48: Etapa b**

30

(2,4-Dimetiltiazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona

35



40

45

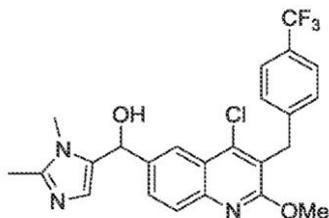
A una matraz de 500 mL que contiene (2,4-dimetiltiazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (10,5 g, 46,8 mmol, Intermedio 48: etapa a) se añadió 1,4-dioxano (400 mL) y el contenido se calentó para formar una solución homogénea. MnO<sub>2</sub> activado (18 g, 207 mmol) se añadió y la mezcla de color marrón oscuro se calentó a reflujo en una manta de calentamiento de aluminio bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 1,5 horas, los contenidos se filtraron mientras que aún estaban calientes a través de Celite® y se enjuagaron con THF caliente. La solución de color naranja claro resultante se concentró y se pasó a través de una columna de gel de sílice (25% acetona-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja claro.

**Intermedio 49: Etapa a**

50

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol

55



60

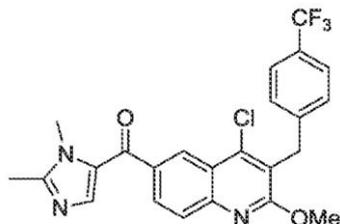
65

A un matraz de 50 mL que contiene 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (2 g, 4,64 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF (25 mL) a temperatura ambiente lo que resultó en una mezcla homogénea incolora. La solución se enfrió a -70°C manteniéndose homogénea y luego *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,8 mL, 4,5 mmol) se añadió gota a gota. El color de la solución se volvió marrón rojizo oscuro. Después de 1 minuto, 1,2-dimetilo-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (710 mg, 5,72 mmol en 4 mL de THF) se introdujo y el color de la mezcla se volvió de color verdoso a naranja claro todo dentro de 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a 0°C durante 45 minutos en cuyo momento la reacción se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La reacción se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 45 mL), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se

filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con  $\text{ET}_2\text{O}$  y se recogió por filtración y se aclaró con  $\text{ET}_2\text{O}$  adicional y se secó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

**Intermedio 49: etapa b**

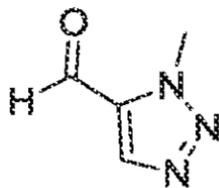
**(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona**



A una matraz de 100 mL que contiene (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (1,68 g, 3,53 mmol, intermedio 49: etapa a) se añadió 1,4-dioxano (85 mL) para dar una suspensión a temperatura ambiente. El calentamiento a aproximadamente  $45^\circ\text{C}$  formó una solución homogénea transparente. Entonces  $\text{MnO}_2$  activado se introdujo (1,5 g, 17,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en una manta de calentamiento de aluminio en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de 70 minutos, los contenidos se enfriaron a  $60^\circ\text{C}$  y después se filtraron a través de una almohadilla de Celite® y se aclararon con THF. La solución resultante se concentró y se pasó a través de una columna de gel de sílice (5%  $\text{MeOH-DCM}$ ) para dar el compuesto del título como un polvo blanco.

**Intermedio 50: etapa a**

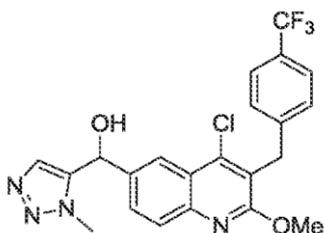
**1-Metilo-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la solicitud de patente WO2008/135826. A un matraz de 50 mL de 2 boquillas que contienen 1-metilo-1H-1,2,3-triazol (1,0 g, 12,0 mmol, preparado de acuerdo con Sol. Int. PCT 2008098104) se añadió THF (45 mL) y la solución incolora se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$ . Después, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,8 mL) gota a gota, lo que proporcionó una solución viscosa marrón rojiza oscura. La mezcla se agitó entre  $30$  y  $20^\circ\text{C}$  durante 45 minutos, a continuación, DMF ordenada (3 mL, 38,5 mmol) se introdujo a  $10^\circ\text{C}$ . La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos, seguido por vertido en agua. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La porción acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y se secó como anteriormente. Los orgánicos combinados se concentraron para dar un aceite de color marrón claro que fue mucho más activo por UV que el material de partida. TLC, ya sea en 25% de  $\text{CH}_3\text{CN-DCM}$  o 25% EtOAc-DCM mostró que el producto tenía un  $R_f$  ligeramente más alto que el material de partida. La cromatografía sobre gel de sílice (100% de DCM cada vez mayor a 25%  $\text{CH}_3\text{CN-DCM}$ ) proporcionó el material del título en forma de un aceite incoloro.

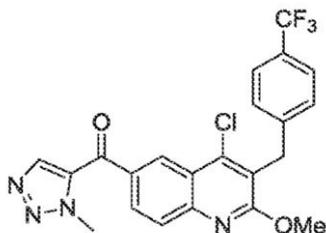
**Intermedio 50: etapa b**

**(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3**

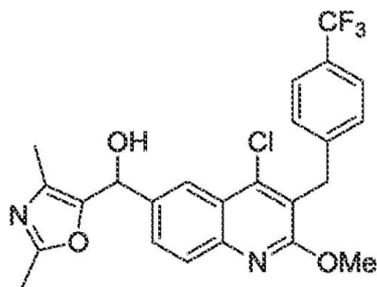


A un matraz de 50 mL que contiene 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (1,45 g, 3,37 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF (25 mL) a temperatura ambiente lo que resultó en una mezcla homogénea

incolora. La solución se enfrió a  $-70^{\circ}\text{C}$  manteniéndose homogénea y luego se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,3 mL, 3,25 mmol). El color de la solución se volvió color marrón rojizo oscuro. Después de 2 minutos, 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (580 mg, 5,22 mmol, en 3 mL THF, Intermedio 50: etapa a) se introdujo y el color de la mezcla pasó de color marrón oscuro a verdoso a un color amarillo dentro de aproximadamente 2 minutos. La mezcla se dejó calentar a  $20^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos, en cuyo tiempo los contenidos se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con EtOAc (5 x 40 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillento. El material bruto se cromatografió sobre gel de sílice (5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ -DCM aumentándose a 30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 2% de MeOH) para dar el compuesto del título como una espuma blanquecina.

**Intermedio 50: etapa c****(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona**

A un matraz de 100 mL que contiene (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (745 mg, 1,61 mmol, Intermedio 50: etapa b) se añadió 1,4-dioxano (36 mL) y THF (11 mL) para dar una suspensión a temperatura ambiente. El calentamiento a aproximadamente  $45^{\circ}\text{C}$  formó una solución homogénea. Luego se introdujo  $\text{MnO}_2$  activado (719 mg, 8,3 mmol) y la mezcla se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  en un manto de calefacción de aluminio bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con THF y se concentró para dar un sólido blanco. La trituración de  $\text{Et}_2\text{O}$  dio el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 51: etapa a****(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetiloxazol-5-ilo)metanol**

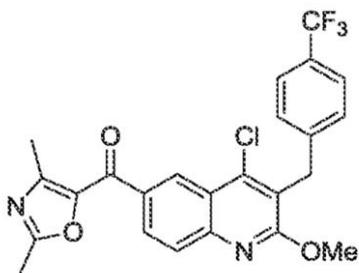
A un matraz de 50 mL que contiene 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (1,5 g, 3,48 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF a temperatura ambiente lo que resultó en una mezcla homogénea incolora (65 mL). La solución se enfrió a  $-70^{\circ}\text{C}$  manteniéndose homogénea y después se añadió gota a gota *n*-butilolitio (2,5 M en hexanos, 1,62 mL, 4,04 mmol). El color de la solución se volvió color marrón rojizo opaco un oscuro. Después de 2 minutos, 2,4-dimetiloxazol-5-carbaldehído (520 mg, 4,16 mmol, en 3 mL de THF) se introdujo y el color de la mezcla pasó de un color opaco marrón oscuro a un color homogéneo de color amarillo claro dentro de aproximadamente 1 minuto. Después de 25 minutos la mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa. La reacción se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con EtOAc (5 x 40 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color amarillento claro. El material bruto se cromatografió en el gel de sílice (10% de clasificación  $\text{CH}_3\text{CN}$ -DCM a 30%  $\text{CH}_3\text{CN}$  que contiene 1% de MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco.

**Intermedio 51: etapa b****(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetiloxazol-5-ilo)metanona**

5

10

15



20

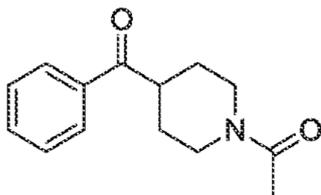
A una matraz de 100 mL que contiene (4-dloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetiloxazol-5-ilo)metanol (960 mg 2,01 mmol, Intermedio 51: etapa a) se añadió 1,4-dioxano (50 mL) y se activó  $\text{MnO}_2$  (900 mg, 10,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a  $85^\circ\text{C}$  en un manto de calentamiento de aluminio bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 60 minutos, los contenidos se filtraron a través de Celite® mientras que la solución estaba todavía caliente y se enjuagaron con THF, y se concentraron para dar un sólido de color blanquecino. El material bruto se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar un sólido blanco.

25

**Intermedio 52:****1-(4-Benzoilpiperidina-1-ilo)etanona**

30

35



40

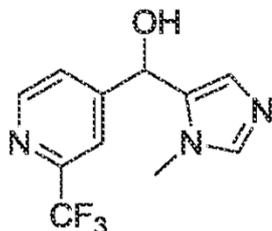
Una mezcla de fenilo(piperidina-4-ilo)metanona (743 mg, 3,29 mmol) en diclorometano (13,2 mL) y trietilamina (1,10 mL, 7,90 mmol) se trató con  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,373 mL, 3,95 mmol) gota a gota durante 1 minuto en un baño de hielo en argón, y la mezcla translúcida resultante se retiró inmediatamente del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la reacción se extrajo con 1 M de HCl acuoso (1 x 8 mL) y 1M de NaOH acuosa (1 x 8 mL), y la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró para proporcionar el título compuesto como un aceite de color beige transparente que se cristalizó al reposar.

45

**Intermedio 53: etapa a****(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanol**

50

55



60

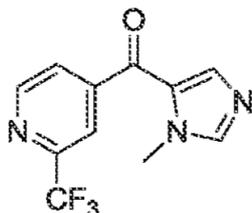
Una solución de complejo de cloruro de isopropilomagnesio/cloruro de litio (1,3 M en THF, 10,6 mL, 13,8 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometilo)piridina (3,12 g, 13,8 mmol) en THF seco (50 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 30 mm, una solución de-1-metilo-1H-imidazol-5-carbaldehído en THF (1,38 g, 12,5 mmol) se añadió a la solución de Grignard por jeringa a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h después de lo cual se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice gel, 0-10% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título.

65

**Intermedio 53: etapa b****(1-Metilo-1H-imidazol-5-ilo)(2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanona**

5

10



15

20

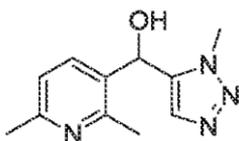
Una mezcla heterogénea de (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanol (0,300 g, 1,16 mmol, Intermedio 53: etapa a) y dióxido de manganeso (0,506 g, 5,83 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se concentró. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0,100% EtOAc-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 54: etapa a**

25

**(2,6-Dimetilopiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**

30



35

40

45

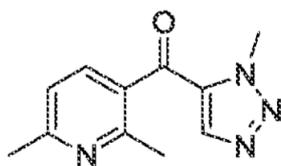
Una solución de *n*-butilolitio en hexanos (2,5 M, 22,5 mL, 56,3 mmol) se añadió gota a gota por una jeringa a una solución en agitación de 1-metilo-1H-1,2,3-triazol (5,00 g, 60,2 mmol, preparado de acuerdo con Sol. Int. PCT., 2008098104) en tetrahidrofurano seco (400 mL) a -55 °C. La suspensión de color blanquecino resultante se agitó a -45°C durante 20 min, después de lo cual se añadió una solución de 2,6-dimetilopiridina-3-carbaldehído (8,33 g, 61,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió gota a gota por jeringa. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción. Después de 45 min, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y acetato de etilo (100 mL). El conjunto se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL). La solución orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL, que contiene cloruro de sodio sólido en exceso). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y la solución combinada se concentró. Éter (100 mL) se añadió al residuo y la mezcla se sonificó durante 20 min durante cuyo tiempo se cayó el sólido de color blanco. Los sólidos se recogieron por filtración, se añadió éter (100 mL) a los sólidos recogidos y la mezcla se sonificó una segunda vez. Después de 20 min, la mezcla se filtró y se recogieron los sólidos para proporcionar el compuesto del título como un polvo fino.

50

**Intermedio 54: etapa b****(2,6-Dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona**

55

60

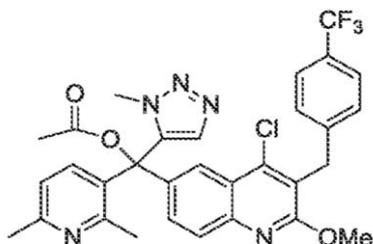


65

Una mezcla que contiene (2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (9,8 g, 44,9 mmol, Intermedio 54: etapa a) y dióxido de manganeso (18,8 g, 184 mmol) en dioxano seco (225 mL) se calentó a 100°C con agitación. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a 40°C. la mezcla enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite de 2 cm, enjuagándose con tetrahidrofurano (100 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

**Intermedio 55**

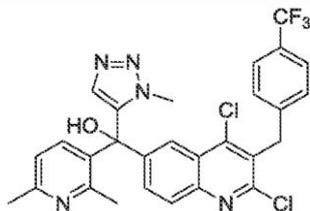
(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilopiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)acetato de metilo



A una solución de (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilopiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (544 mg, 0,960 mmol, Ejemplo 77B) en 20 mL, de DMF seca a temperatura ambiente se le añadió NaH (75 mg, 1,9 mmol, 60% en aceite mineral). Después de agitarse durante 20 min, anhídrido acético. La mezcla se agitó durante una hora y se formó cierta suspensión. Después de inactivarse la mezcla con unas pocas gotas de agua, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título como un semisólido.

**Intermedio 56**

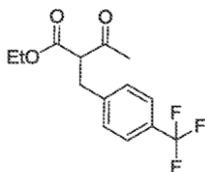
(2,4-Dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilopiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol



Una solución de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (2,00 g, 4,60 mmol, intermedia. 47: etapa c) y 90 mL de THF en un 250 mL de matraz de 3 boquillas se purgó con N<sub>2</sub> y se enfrió a -78°C. A la solución clara se añadió nBuLi (3,05 mL, 4,88 mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota y se convirtió en color verde oscuro casi negro. Después de 5 min, una suspensión de (2,6-dimetilopiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona (0,950 g, 4,39 mmol, Intermedio 54: etapa b) se añadió en THF (4 mL) y el color cambió a verde. Se retiró el baño de enfriamiento después de 5 min de agitación, el matraz se sumergió en un baño de agua helada. Al agitarse durante ~40 min a 4 °C, el color cambió gradualmente a verde claro. Se añadió solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aq) y la capa orgánica amarilla se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se solidificó durante el fin de semana. 15 mL de CH<sub>3</sub>CN y 5 mL de diclorometano se añadieron. El sólido amarillo se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O, y se secó bajo vacío durante la noche para dar el compuesto del título.

**Intermedio 57: etapa a**

**Etilo 3-oxo-2-(4-(trifluorometilo)bencilo)butanoato**

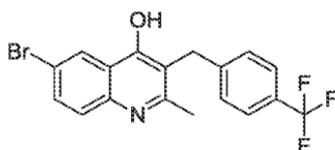


Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,5, g, 38,4 mmol) en porciones durante 2 min a una solución en agitación enfriada por hielo, de 3-oxobutanoato de etilo (5 g, 38,4 mmol) en dimetoxietano seco (65 mL).

Después de 30 min, se añadió una solución de bromuro de 4-(trifluorometilo)bencilo (9,2 g, 38,4 mmol) en dimetoxietano seco (10 mL) gota a gota durante 2 min. El matraz se retiró del baño de enfriamiento. Después de 2 h, se añadió agua (10 mL). La mezcla se repartió entre una solución semisaturada acuosa de cloruro de sodio (50 mL) y acetato de etilo (150 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y la solución seca se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de hexanos-etilo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro.

**Intermedio 57: etapa b**

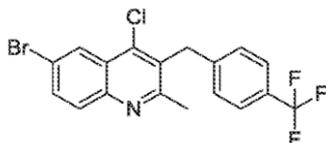
**6-bromo-2-metilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-ol**



Un matraz de fondo redondo equipado con un aparato de Dean-Stark, se cargó con acetato de 3-oxo-2-(4-(trifluorometilo)bencilo)butanoato (7,00 g, 24,3 mmol, Intermedio 57: etapa a), 4-bromoanilina (4,20 g, 24,2 mmol), para-ácido toluenosulfónico (0,418 g, 2,4 mmol), y tolueno (121 mL). La mezcla se calentó a 125 °C (Después de 16 h, el matraz se enfrió a temperatura ambiente. El tolueno se eliminó mediante evaporación rotatoria para proporcionar un sólido de color naranja. Una mezcla del éter sólido y difenilo (48,4 mL) se calentó a 220 °C. Después de 60 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, en cuyo punto un sólido amarillo se extrajo de la solución. Se añadieron hexanos (150 mL). El conjunto se filtró a través de papel, enjuagándose con hexanos. Se recogieron sólidos de color amarillo, se secaron, y después se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Intermedio 57: etapa c**

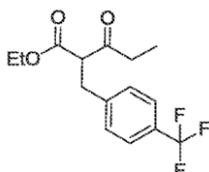
**6-bromo-4-cloro-2-metilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina**



Un matraz de fondo redondo que contiene una mezcla de 6-bromo-2-metilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-ol (5,00 g 12,6 mmol, Intermedio 57: etapa b), oxiclorigenato de fósforo (5,90 mL, 63,1 mmol) y acetonitrilo (42 mL) se calentó a 90°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo y el exceso de oxiclorigenato de fósforo se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y la solución se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió hielo (100 mL). Una solución de amoníaco acuoso concentrado se añadió gota a gota hasta que el pH= ~9 por papel de tornasol. La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y la solución seca se filtró. Celite (5 g) se añadió al filtrado y se eliminaron los disolventes por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una elución de columna de gel de sílice. Elución con hexanos inicialmente, clasificándose a 20% de hexanos en acetato de etilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino.

**Intermedio 58: etapa a**

**Etilo de 3-oxo-2-(4-(trifluorometilo)bencilo)pentanoato**

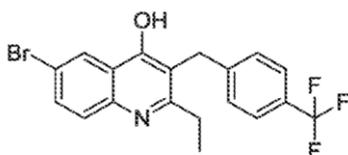


Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,75 g, 43,7 mmol) en porciones durante 1 min a una solución en agitación enfriada por hielo de 3-oxopentanoato de etilo (6,30 g, 43,7 mmol) en dimetoxietano seco (87 mL). Después de 5 min, se retiró el matraz del baño de enfriamiento y la agitación se continuó a temperatura ambiente.

Después de 30 min, una solución de bromuro de 4 (trifluorometilo)bencilo (10,4 g, 43,7 mmol) en dimetoxietano seco se añadió (10 mL) gota a gota durante 2 min. Después de 2,5 h, se añadieron acetato de etilo (300 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y la solución seca se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de flash en elución de gel de sílice con hexanos inicialmente, clasificándose a 50% diclorometano-hexanos para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro.

**Intermedio 58: etapa b**

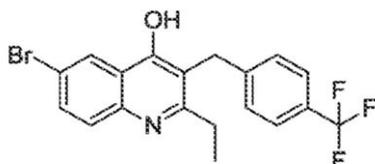
**6-bromo-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-ol**



Un matraz de fondo redondo equipado con un aparato Deanstark, se cargó con etilo de 3-oxo-2-(4-(trifluorometilo)bencilo)pentanoato (8,84 g, 29,2 mmol, Intermedio 58: etapa a), 4-bromoanilina (5,00 g, 29,2 mmol), ácido para-toluenosulfónico (0,503 g, 2,9 mmol), y tolueno (146 mL). La mezcla se calentó a 125°C. Después de 18 h, el matraz se enfrió a temperatura ambiente. El tolueno se eliminó mediante evaporación rotatoria para proporcionar un sólido de color ámbar. Una mezcla del éter sólido y difenilo (29,1 mL) se calentó a 220°C. Después de 70 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Éter (100 mL) y hexanos (50 mL) se añadieron. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min durante cuyo tiempo un sólido blanco se extrajo de la solución. El conjunto se filtró a través de papel, enjuagándose con éter. Se recogieron los sólidos gomosos. Se añadió acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se sonificó para 5 min. La suspensión se filtró a través de papel y los sólidos se lavaron con acetonitrilo. Se recogieron los sólidos de color blanco, se secaron, y después se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Intermedio 58: etapa c**

**6-Bromo-4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina**

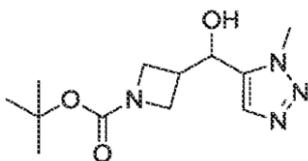


Un matraz de fondo redondo que contiene una mezcla de 6-bromo-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-ol (4,00 g, 8,29 mmol, Intermedio 58: etapa b), oxicluro de fósforo (3,50 mL, 37,3 mmol) y acetonitrilo (27 mL), se colocó en un bloque de calentamiento de metal a 90°C. Después de 6,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo y el exceso de fósforo oxicluro se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y la solución se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió hielo (50 mL). Una solución de amoníaco acuoso concentrado se añadió gota a gota hasta que el PH = 8-9 por papel de tornasol. La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y la solución seca se filtró. Se añadió gel de sílice (8 g) al filtrado y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con hexanos inicialmente, clasificándose a 20% de etilo de acetato-hexanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino.

**Intermedio 59: etapa a**

**terc-Butilo 3-(hidroxi(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-carboxilato**

5



10

15

20

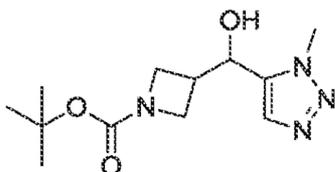
Se añadió una solución de 2,5 M de *n*-butilolitio en hexanos (9,60 mL, 24,0 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol (2,00 g, 24,0 mmol, preparado de acuerdo con Sol. Int. PCT 2008098104) en THF seco (100 mL) a 50°C. La reacción se volvió heterogénea y amarilla durante la adición. Después de 15 min, una solución de *tert*-butilo de 3-formilazetidina-1-carboxilato (4,45 g, 24,0 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se volvió homogénea y se dejó calentar lentamente a 0°C. Se añadieron agua (10 mL) y acetato de etilo (100 mL). La mezcla bifásica se calentó a 23°C. La mezcla se repartió entre una solución semisaturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL) y acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y la solución seca se filtró. Se añadió Celite (14 g) al filtrado y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo inicialmente, clasificación al acetato de metanoltilo 5% proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.

#### Intermedio 59: etapa b

25

#### ***tert*-Butilo 3-(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonilo)azetidina-1-carboxilato**

30



35

40

45

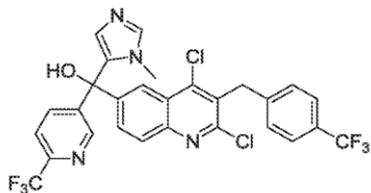
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (10,9 g, 25,7 mmol) en una porción a una solución en agitación *tert*-butilo 3-(hidroxi(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-carboxilato (4,60 g, 17,1 mmol, Intermedio 59: etapa a) en diclorometano seco (86 mL). La mezcla resultante se agitó a 23°C. Después de 18 h, se añadió una mezcla que contiene partes iguales de agua, solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL). se añadió diclorometano (100 mL.). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 15 min. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y la solución secada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna flash ultrarrápida sobre el gel de sílice eluyendo con diclorometano inicialmente, clasificándose a 5% metanol-diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro, incoloro.

#### Intermedio 60

50

#### **(2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**

55



60

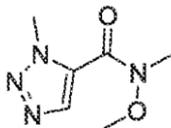
65

A un matraz que contiene 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (2,99 g, 6,87 mmol, Intermedio 47, etapa c), (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (1,95 g, 7,66 mmol, Intermedio 36, la etapa c) se añadió tetrahidrofurano (150 mL) y la solución se enfrió a -45°C. *n*-BuLi (1,6 M, 5,58 mL) se añadió gota a gota durante cinco minutos y el contenido se dejó en agitación a 45°C durante diez minutos. la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó a esa temperatura durante una hora. La reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente, después se transfirió a un embudo de separación con la dilución de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión

reducida. Cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano aumentándose a 10% ((2 M de amoníaco en metanol) en diclorometano)) proporcionó el compuesto del título.

#### Intermedio 61

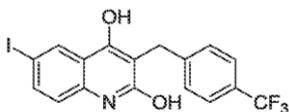
#### N-Metoxi-N,1-dimetilo-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida



Una solución de 1-metilo-1H-1,2,3-triazol (12,9 g, 155 mmol) en THF (260 mL) se enfrió a -45 °C, manteniéndose una temperatura de < -35 °C, *n*-BuLi (62,1 mL, 2,5 M en hexanos, 155 mmol) se añadió durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min con enfriamiento a 45°C y luego se trató con una corriente subsuperficial de CO<sub>2(g)</sub> durante un período de 2 h. Después de lavarse la suspensión a -35°C con N<sub>2(g)</sub> durante 5 min, se añadió el cloruro de tionilo (11,8 mL, 163 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1,25 h. La adición de N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (18,14 g, 186 mmol) y N,N-diisopropiloetilamina (68,3 mL, 396 mmol) fue seguida de agitación durante 15 h. Después, se añadió carbonato de sodio acuoso (500 mL, 10 % en peso), y las capas se mezclaron y se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (250 mL y luego 125 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El concentrado se recogió en acetato de etilo (225 mL), se trató con MgSO<sub>4</sub>, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (115 g). La almohadilla de sílice, el gel se lavó con acetato de etilo adicional (800 mL). El eluyente se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

#### Intermedio 62: etapa a

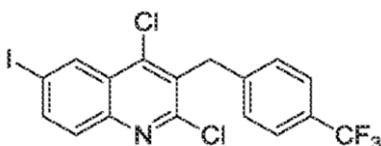
#### 6-yodo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-2,4-diol



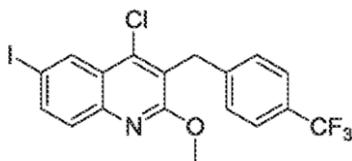
A una suspensión de 6-yodoquinolina-2,4-diol (498,2 g, 1,736 mol) y dietilo 2,6-dimetilo-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (439,6 g, 1,736 mol) en piridina (3,5 L) se añadió 4-(trifluorometilo)benzaldehído (332,4 g, 1,909 mol). La mezcla resultante se calentó con agitación a 105°C durante un período de 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla heterogénea se trató con etanol (4,6 L). Sólidos blancos se aislaron mediante filtración, se lavaron con 57:43 etanol:piridina (800 mL), y se secaron en un horno de vacío a 65°C. Se obtuvo el compuesto del título en una proporción de 1:0,92 con piridina y se usó directamente en la etapa siguiente.

#### Intermedio 62: etapa b

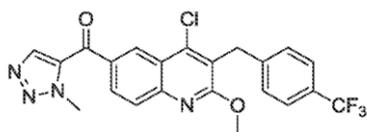
#### 2,4-Dicloro-6-yodo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina



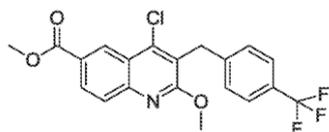
Una suspensión espesa de 6-yodo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-2,4-diol (580,8 g, 1,122 mol, Intermedio 62: etapa a) en acetonitrilo (5,8 L) se trató con oxiclórico de fósforo (312,8 mL, 3,366 mol). La solución resultante se calentó a 80°C durante un período de 17 h y después se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla ahora heterogénea se agitó durante 4 h y después se diluyó con agua (5,8 L). Después de agitarse durante 1,5 h, la suspensión se filtró, se lavó con 1:1 acetonitrilo:agua (4 L), y se secó durante la noche en un horno de vacío a 65°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 62: etapa c****4-Cloro-6-yodo-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina**

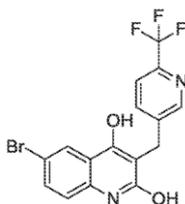
Una mezcla heterogénea de 2,4-dicloro-6-yodo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (515 g, 1,068 mol, Intermedio 62: etapa b) y metóxido de sodio (577,1 g 10,68 mol) en tolueno (5,34 L) se calentó a 92°C durante 18 h y después 100°C durante 13 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión se vierte sobre una solución acuosa de bicarbonato de sodio (11,54 kg. 7% en peso, 9,615 mol). El sistema bifásico se mezcló y después se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 63****(4-(Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona**

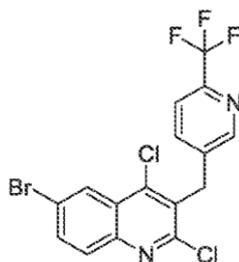
Una solución de 4'-cloro.6-yodo-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (41,39 g, 86,6 mL, Intermedio 62: etapa c) en THF (800 mL) se enfrió a 4°C y cloruro de isopropilomagnesio (44,2 mL, 88,4 mmol, 2 M en THF) se añadió durante 10 min. La mezcla se agitó durante 20 min y después *N*-metoxi-*N*,1-dimetilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida (14,74 g, 86,6 mmol, Intermedio 61) en THF (150 mL) se añadió. Después de calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante 15 h, se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso (900 mL, 13% en peso). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 15 min, Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (450 mL). la capa orgánica se diluyó con heptano (500 mL) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó con heptano (100 mL) y se secó en un horno de vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Intermedio 64****Metilo de 4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-carboxilato**

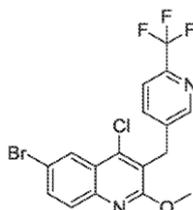
*n*-BuLi (2,66 M en hexanos, 0,883 mL, 2,35 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-trifluorometilo)bencilo)quinolina (1,01 g, 2,35 mmol, Intermedio 47, etapa d) en THF (11,5 mL) bajo argón a ~-70 'C'. Después de un 1 min adicional, se añadió un gránulo de hielo seco (~4 g, 90 mmol) a la solución oscura, y el matraz se volvió a cerrar rápidamente, se evacuó y se purgó con argón. Después de otro min, la reacción de color amarillo homogénea resultante se retiró del baño frío y se agitó en condiciones ambientales durante 5 min, y luego se transfirió a un baño de hielo y se inactivó con yodometano (0,146 mL, 2,35 mmol) y DMSO (4,6 mL). La reacción de color amarillo claro se agitó a 0°C durante 5 min, y luego se concentró en un rotavapor a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión de color amarillo claro de espesor. Esto se trató con Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 mg, 2,35 mmol) y yodometano (0,438 mL, 7,03 mmol) y se agitó a 40°C durante 30 min. Después, la suspensión fina opaca resultante se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido blanco. Esto se recristalizó en heptano caliente (10 mL), y los cristales globulares se filtraron y se lavaron con heptano (2 x 6 mL) para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blancuzco.

**Intermedio 65: etapa a****6-bromo-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-2,4-diol**

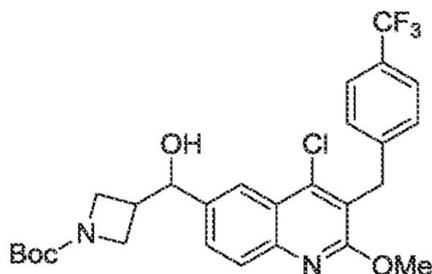
6-bromo-4-hidroxiquinolina-2(1*H*)-ona (3,2 g, 18,3 mmol, Intermedio 44: etapa a), 6-(trifluorometilo)nicotinaldehído (4,0 g, 16,7 mmol) y dietilo 2,6-dimetilo-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (4,2 g, 16,7 mmol), en piridina (34 mL) se calentaron a 105°C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, lo que resulta en la formación de sólido. Isopropanol mínimo se añadió a la mezcla y la suspensión se agitó durante 1 hora, se sometió a ultrasonidos y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con isopropanol y se secaron bajo flujo de aire continuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. El producto adicional se recristalizó a partir del filtrado, se filtró, y se enjuagó con isopropanol.

**Intermedio 65: etapa b****6-bromo-2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina**

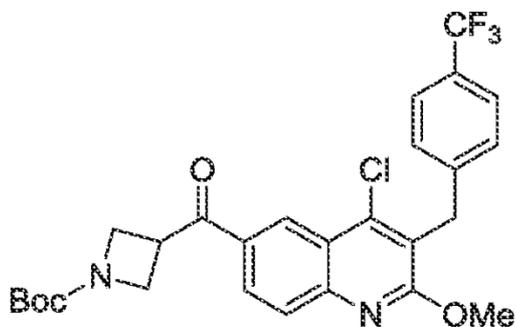
Se añadió POCl<sub>3</sub> (1,5 mL) a una mezcla de 6-bromo-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-2,4-diol (1,8 g, 4,6 mmol, Intermedio 65: etapa a) en acetonitrilo (23 mL). La mezcla se calentó a 80°C y se sometió a reflujo durante la noche, formando una solución de color ámbar. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua, lo que resultó en la formación de precipitado. hidróxido de amonio concentrado se añadió a la suspensión para alcanzar pH 9-10, y la suspensión se agitó durante 1 hora. Los sólidos del producto se filtraron a continuación, se lavaron con 50:50 acetonitrilo/agua, seguido de agua adicional, y se secó en un horno de alto vacío.

**Intermedio 65: etapa c****6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina**

6-bromo-2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina (10 g, 2,3 mmol, Intermedio 65: etapa b) y metóxido de sodio (1,2 g, 22 mmol) en tolueno seco (12 mL.) se calentaron a 80°C y se sometieron a reflujo bajo una presión positiva de nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-20% EtOAc-Hex) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

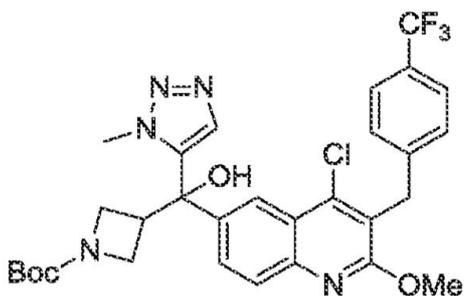
**Intermedio 66: etapa a****terc-butilo-3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)metilo)azetidina-1-carboxilato**

A un matraz que contiene 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (1,0 g, 2,32 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF (30 ml) dando como resultado una mezcla homogénea incolora. La solución se enfrió a 70°C y luego *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,08 ml, 2,69 mmol) se añadió gota a gota. El color de la solución se volvió de color marrón rojizo opaco un oscuro. Después de 2 min, terc-butilo 3-formilazetidina-1-carboxilato (545 mg, 2,94 mmol, en 3 mL THF) fue introducido. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua con hielo y se dejó agitar durante 30 min en cuyo momento la mezcla se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl. Los contenidos se diluyeron adicionalmente con agua y se extrajeron con EtOAc (5 x 40 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar una espuma amarilla. El material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (20% EtOAc-hexanos crecientes a 50% EtOAc) para dar el compuesto del título (950 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,99 (dd, J = 8,0, 3,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (bs, 2H), 3,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). MS (ESI): masa calc. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 536,98, m/z encontrado 537,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 66: etapa b****terc-Butilo-3-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-carbonilo)azetidina-1-carboxilato**

A un matraz que contiene terc-butilo-3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)metilo)azetidina-1-carboxilato (525 mg, 0,98 mmol, Intermedio 66: etapa a) 1,4-dioxano se añadió (40 ml) para dar una solución homogénea a temperatura ambiente. Después, se añadió dióxido de manganeso (715 mg, 8,23 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C en una manta de calentamiento de aluminio en atmósfera de nitrógeno. Después de 60 min, los contenidos se filtraron a través de una almohadilla de céelite mientras que la solución todavía estaba caliente y se enjuagó con THF. El efuente se concentró y se purificó mediante el paso a través de una columna corta de gel de sílice (10% acetona-hexano aumentando a 25% de acetona) para dar 505 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,11 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI): masa calculada. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 534,97, m/z encontró 535,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 66: etapa c****terc-Butilo-3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-carboxilato**



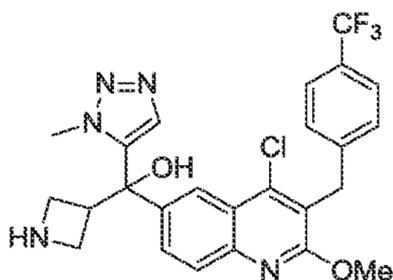
20

25

A un matraz que contiene 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol (150 mg, 1,81 mmol) se añadió THF (15 mL) y la solución homogénea incolora se enfrió a 43°C usando un baño de CH<sub>3</sub>CNCO<sub>2</sub>. *n*-BuLi (2.5M en hexanos, 0,7 ml, 1,75 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa lo que proporcionó una mezcla opaca. La suspensión se agitó a 40°C durante 30 min, y luego una solución en THF de terc-butilo-3-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-carbonilo)azetidina-1-carboxilato (430 mg, 0,8 mmol, en 2 ml THF, Intermedio 66: etapa b) se introdujo a 40°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara gradualmente a temperatura ambiente durante 45 min y después se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar una goma de color ámbar. La cromatografía sobre gel de sílice (10% acetona-hexano aumentándose a 30% de acetona) proporcionó el compuesto del título (170 mg) como un sólido amorfo blanco. <sup>1</sup>H<sup>RMN</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, J 2,1 Hz, 1*H*), 7,78 (d, J 8,8 Hz, 1*H*), 7,56 - 7,47 (m, 3*H*), 7,40 (d, J 8,1 Hz, 2*H*), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1*H*), 4,35 (s, 2*H*), 4,20 (t, J = 8,8 Hz, 1*H*), 4,07 (s, 3*H*), 4,00 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1*H*), 3,92 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1*H*), 3,67 (s, 3*H*), 3,62 (t, J = 8,8 Hz, 1*H*), 3,52 3,38 (m, 1*H*), 1,38 (s, 9*H*). MS (ESI): masa calc. para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 618,06, m/z encontrado 619,9 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Intermedio 66: etapa d**

**Azetidina-3-ilo(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**



50

55

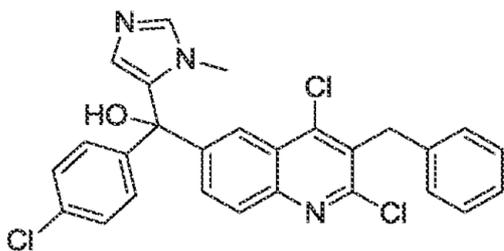
A un matraz que contiene terc-butilo 3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-carboxilato (165 mg, 0,27 mmol, Intermedio 66: etapa c) se añadió ácido fórmico (5 ml, 136 mmol) a temperatura ambiente seguido de 6 N HCl (210 µL, 1,24 mmol). La mezcla incolora se agitó a temperatura ambiente durante 40 min a la que LCMS tiempo y TLC (25% acetona-hexano) mostró que la reacción se había completado. Se añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min antes de concentrarse. El aceite resultante se cromatografió directamente sobre gel de sílice usando (10% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH-diclorometano aumentándose a 12% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH) para dar inicialmente 161 mg de material. Este material se disolvió en CHCl<sub>3</sub>/MeOH y se filtró a través de un tapón de célite para dar 144 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino. <sup>1</sup>H<sup>RMN</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1*H*), 8,20 (s, 1*H*), 7,92 (s, 1*H*), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1*H*), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2*H*), 7,42 - 7,32 (m, 3*H*), 4,52 - 4,34 (m, 2*H*), 4,33 - 4,16 (m, 3*H*), 4,05 (s, 3*H*), 3,96 - 3,80 (m, 1*H*), 3,71 (s, 4*H*). MS (ESI): masa calc. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 517,94. m/z encontró 518,9 [M+H]<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 1: (Bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol**

65

5

10



15

20

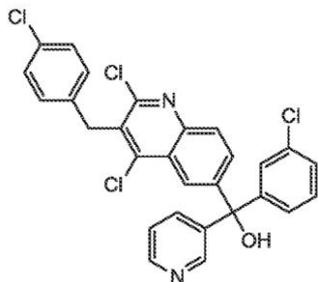
25

En un matraz de 25 ml de fondo redondo purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-bencilo-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (500 mg, 1,36 mmol, Intermedio 2: etapa e) en tetrahidrofurano (10 ml), *n*-BuLi (0,6 mL, 2,5 M en hexanos) y luego se añadió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La solución resultante se agitó durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió a esta solución: (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (301 mg, 1,36 mmol, Intermedio 1: etapa b). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 8 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,20 (s, 1 H), 8,01 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,69 7,79 (m, 2 H), 7,44 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,14 - 7,25 (m, 4 H), 6,20 (s, 1H), 4,47 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H); MS m/e 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

#### Ejemplo 2: (3-Clorofenilo)-(2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina-6-ilo)(piridina-3-ilo)metanol\*TFA

35



40

45

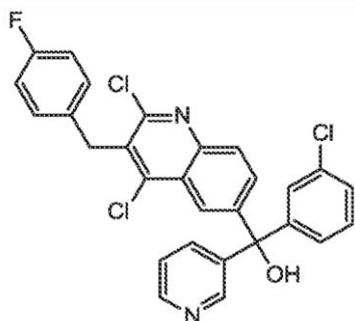
Una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (0,10 g, 0,249 mmol, intermediato 3: etapa c) y (3-clorofenilo)(3-piridinilo)metanona (0,059 g, 0,174 mmol) en THF seco se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,202 ml) se añadió durante un período de 30 minutos. Se continuó agitando a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante una hora adicional, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada acuosa. Las capas se separaron y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se evaporaron en vacío, y se cromatografiaron (2% MeOH en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se purificaron adicionalmente por Gilson HPLC ( $\text{H}_2\text{O}$ /acetonitrilo/1% TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,46 (s, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 3 H) 7,35 (d,  $J = 8,08$  Hz, 2 H) 7,43 (dd,  $J = 6,32, 3,79$  Hz, 4 H) 7,65 (dd,  $J = 8,08, 5,05$  Hz, 1H) 7,78 (dd,  $J = 8,59, 2,02$  Hz, 1H) 7,91 - 8,07 (m, 2 H) 8,16 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H) 8,62 (br s, 1H) 8,67 (d,  $J = 4,55$  Hz, 1 H); MS (ESI) 540.

50

55

#### Ejemplo 3: (3-Clorofenilo)-(2,4-dicloro-3-(4-fluorobencilo)quinolina-6-ilo)-(piridina-3-ilo)metanol\*TFA

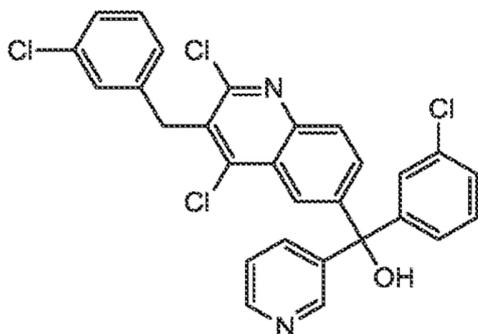
60



65

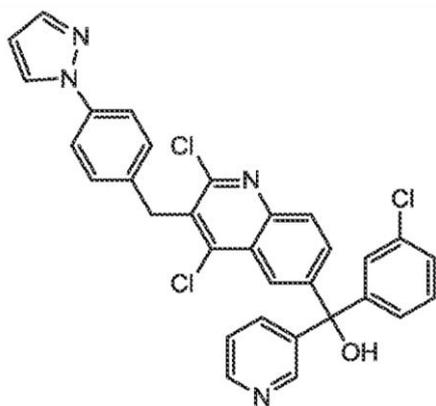
El compuesto del título se preparó sustituyendo el 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con 6-bromo-2,4-dicloro-3-quinolina (4-fluorobencilo)(intermedio 4: etapa c) siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,45 (s, 2 H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,30 (m, 3 H) 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,61 - 7,74 (m, 1H) 7,79 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,16 (s, 1H) 8,55 - 8,81 (m, 2 H); MS (ESI) 524.

**Ejemplo 4: (3-clorofenilo)-(2,4-dicloro-3-(3-clorobencilo)quinolina-6-ilo)(piridina-3-ilo)metanol\*TFA**



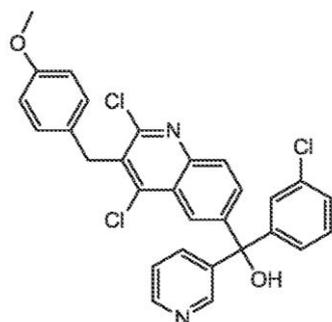
El compuesto del título se preparó sustituyendo el 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con 6-bromo-2,4-dicloro-3-(3-clorobencilo)quinolina (intermedio 5: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,48 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 6,06 Hz, 1H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,38 - 7,50 (m, 4 H) 7,66 (br s, 1H) 7,79 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,58 - 8,73 (m, 2 H); MS (ESI) 541.

**Ejemplo 5: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)benzilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(3-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol\*TFA**



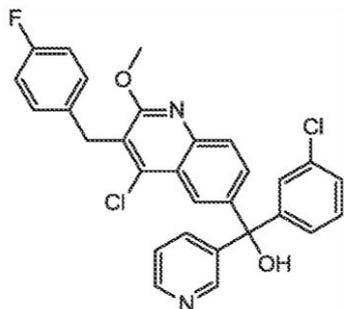
El compuesto del título se preparó sustituyendo el 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con 3-(4-1H-pirazol-1-ilo)benzilo-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,50 (s, 2H) 6,36 - 6,64 (m, 1H) 7,17 - 7,26 (m, 1H) 7,29 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,65 (dd, J = 7,58, 5,05 Hz, 1H) 7,69 - 7,83 (m, 4 H) 7,98 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,63 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,67 (d, J = 3,54 Hz, 1 H); MS (ESI) 571.

**Ejemplo 6: (3-Clorofenilo)-(2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)-(piridina-3-ilo)metanol\*TFA**



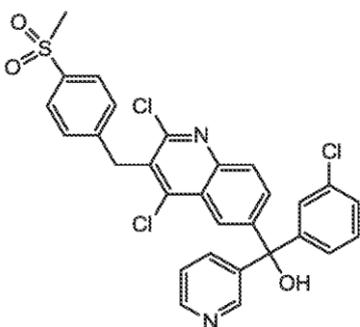
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con bromo-2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina (Intermedio 7: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,69 (s, 3H) 4,39 (s, 2 H) 6,85 (Cl, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,10 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,23 (d, J = 5,56 Hz, 1H) 7,38 - 7,49 (m, 4 H) 7,66 (dd, J = 8,08, 5,05 Hz, 1H) 7,77 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,96 - 8,06 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,63 (s, 1H) 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H); MS (ESI) 535.

**Ejemplo 7: (4-cloro-3-(4-fluorobencilo)-2-metoxiquinolona-6-ilo)(3-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**



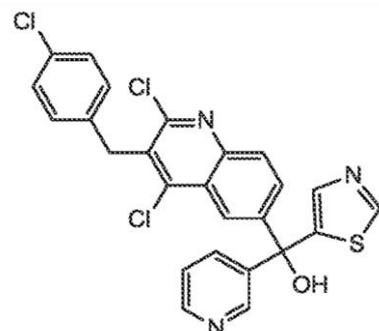
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con 6-bromo-4-cloro-3-(4-fluorobencilo)-2-metoxiquinolona (Intermedio 4: etapa d) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,02 (s, 3 H) 4,22 (s, 2 H) 7,08 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,16 - 7,33 (m, 4 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 2 H) 7,84 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,61 (br. s., 1H) 8,65 (br. s., 1H); MS (ESI) 519.

**Ejemplo 8: (3-clorofenilo)(2,4-dicloro-3-(4-(metilsulfonilo)benzilo)quinolona-6-ilo)(piridina-3-ilo)metanol\*TFA**



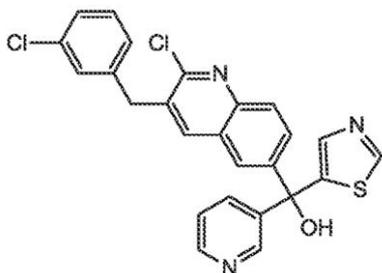
El compuesto del título se preparó sustituyendo el 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con y bromo-2,4-cloro-3-(4-(metilsulfonilo)benzilo)quinolina (Intermedio 8: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 3,19 (s, 3 H) 4,59 (s, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 1H) 7,36 - 7,48 (m, 6 H) 7,65 (br. s., 1H) 7,76 - 7,82 (m, 1H) 7,85 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 0,59 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,56 - 8,71 (m, 2 H); MS (ESI) 585.

**Ejemplo 9: (2,4-Dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolona-6-ilo)(piridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol\*TFA**



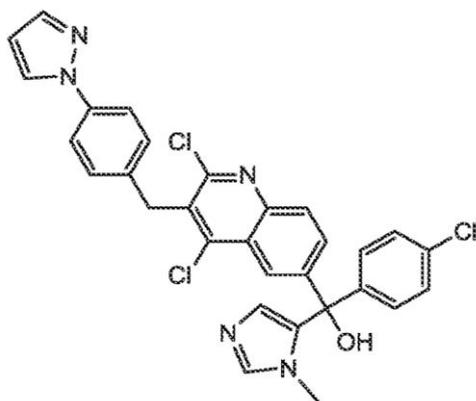
El compuesto del título se preparó usando piridina-3-ilo(tiazol-5-ilo)metanona (Intermedio 11: etapa b) en lugar de (3-clorofenilo)(3-piridinilo)metanona y siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,47 (s, 2 H) 7,20 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1H) 7,65 - 7,74 (m, 1H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 7,98 - 8,14 (m, 2 H) 8,29 (s, 1H) 8,63 - 8,82 (m, 2 H) 9,17 (s, 1H); MS (ESI) 514.

**Ejemplo 10: (2,4-Dicloro-3-(3-clorobencilo)quinolina-6-ilo)(piridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol\*TFA**



Una mezcla de 6-bromo-2-cloro-3-(3-clorobencilo)quinolina (0,095 g, 0,259 mmol, Intermedio 12: etapa b) y piridina-3-ilo metanona (tiazol-5-ilo) (0,044 g, 0,207 Mmol, Intermedio 11: etapa b) en THF seco (3 ml) se enfrió a -78°C y *n*-BuLi (0,21 mL, 0,336 mmol, 1,6 M en hexano) se añadió durante un período de 30 minutos. Se continuó agitando a -78°C durante 30 minutos, la mezcla se calentó hasta 0°C, se agitó durante 1 hora y se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó a vacío, y se cromatografió (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto. La purificación adicional por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/1% TFA) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,22 (s, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1H) 7,26 - 7,42 (m, 3 H) 7,56 (s, 1H) 7,59 - 7,73 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1H) 8,37 - 8,44 (m, 1H) 8,62 - 8,76 (m, 2 H) 9,09 - 9,19 (m, 1H); MS (ESI) 478.

**Ejemplo 11: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**



Una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (0,2 g 0,452 mmol, Intermedio 6: Etapa c) y (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (0,113 g, 0,462 mmol, Intermedio 1: Etapa b) en THF seco (5mL) se enfrió a -78°C y *n*-BuLi (0,375 mL, 0,6 mmol, 1,6 M en hexano) se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos. Se continuó agitando a -78°C durante 30 minutos, la mezcla se calentó hasta 0°C se agitó durante 1 hora y se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó a vacío, y se cromatografió (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto. La purificación adicional por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/1% de TFA) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,55 (s, 3H) 4,51 (s, 2 H) 6,53 (s, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,31 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 - 7,84 (m, 5 H) 8,08 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,44 (d, J = 1,96 Hz, 1H) 9,15 (s, 1H); MS (ESI) 574; 576.

**Ejemplo 12: (4-clorofenilo)(2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

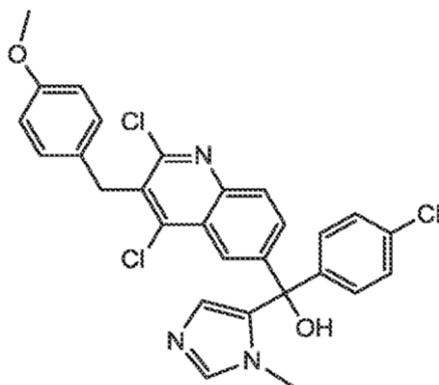
5

10

15

20

25



El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: etapa c) con 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina (Intermedio 7: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,54 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 6,85 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1H) 7,11 (d, 1=8,31 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 = 7,79 (m, 2 H) 8,06 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H) 9,15 (s, 1 H); MS (ESI) 540.

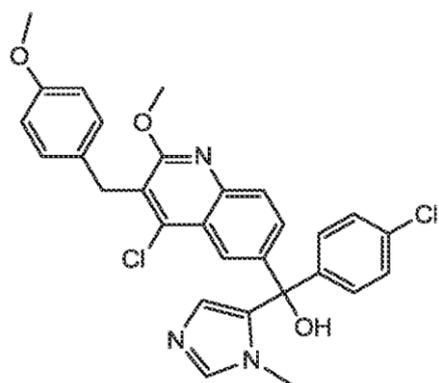
**Ejemplo 13:** (4-Cloro-2-metoxi-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA

30

35

40

45



Una mezcla de (4-clorofenilo)(2,4-dicloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA (0,050 g, 0,093 mmol, Ejemplo 12) y un 0,5 M metóxido de sodio en solución de metanol (3,3 ml, 1,67 mmol) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (20 mL). La mezcla acuosa se agitó durante 2 horas y después se filtró para proporcionar una mezcla de productos mono y disustituidos como un sólido de color tostado. Además, la purificación de la mezcla por Gilson HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,53 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 6,82 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 6,97 (s, 1H) 7,15 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = Hz 8,31, 2 H) 7,49 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,85 (d, Jz: 8,80 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 9,13 (s, 1H); MS (ESI) 534.

55

**Ejemplo 14:** (3-Bencilo-4-cloro-2-etoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA

60

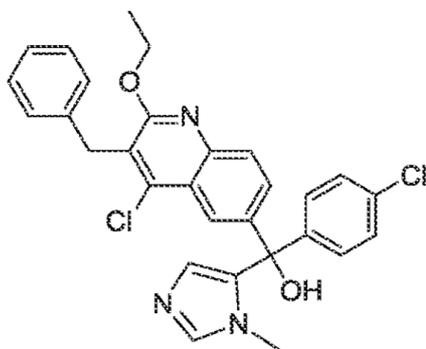
65

5

10

15

20



25

Una mezcla de (3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (0,053 g, 0,104 mmol, Ejemplo 1) y una solución de etóxido de sodio (0,1 ml, 21% en peso soln.) En EtOH (1 ml) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua con hielo (20 mL). la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró para dar el producto bruto como un sólido. La purificación adicional por Gilson HPLC proporcionó el compuesto del título como de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,38 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 4,52 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1H) 7,11 - 7,18 (m, 1H) 7,19 - 7,29 (m, 4H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,63 (dd., J = 8,84, 2,27 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H); MS (HSI) 518.

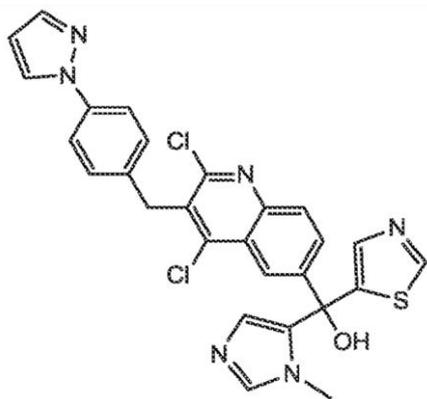
30

**Ejemplo 15:** (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol\*TFA

35

40

45



50

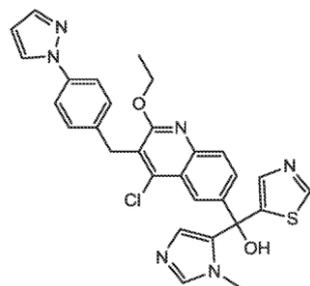
El compuesto del título se preparó sustituyendo el (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona con (1-metilo 1H-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (Intermedio 13) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 11.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,66 (s, 1H) 3,71 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 6,50 (s, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 6,85 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 80 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 1,96 Hz, 1H) 8,48 (s, 1H) 9,01 (s, 1H) 9,11 (s, 1H); MS (ESI) 546.

55

**Ejemplo 16:** (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-etoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA

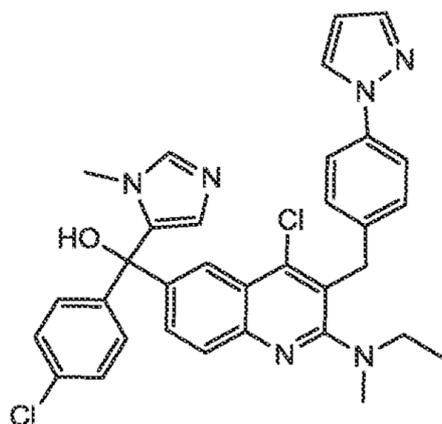
60

65



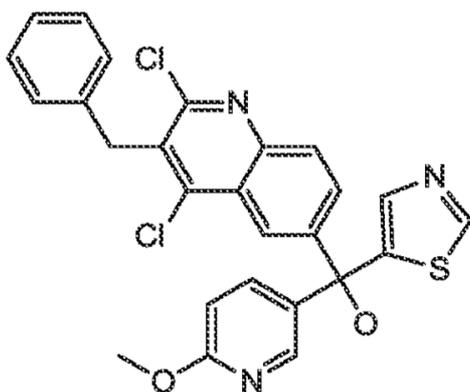
El compuesto del título se preparó usando (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA (Ejemplo 15) en lugar de (3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol y después siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,42 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 4,56 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,49 (t, J = 2,27 Hz, 1H) 7,18 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,65 - 7,75 (m, 3 H) 7,90 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,14 (d, J = 2 0,53 Hz, 1H) 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,98 (s, 1H) 9,08 (s, 1 H); MS (ESI) 557.

**Ejemplo 17: (2-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(etilo(metilo)amino)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

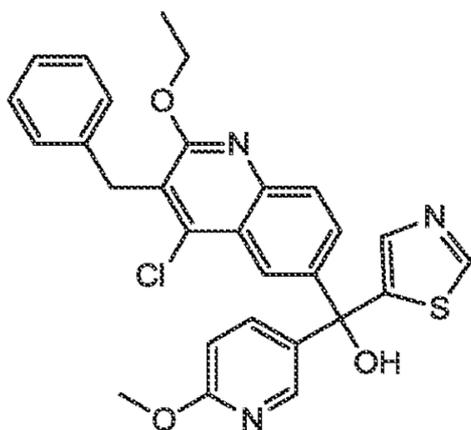


El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (intermedio 6: etapa c) con 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-N-etilo-N-metiloquinolina-2-amina (Intermedio 14) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 (t, J = 6,82 Hz, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,16 (q, J = 6,91 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,47 - 6,56 (m, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,25 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 3 H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,43 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 9,13 (s, 1 H); MS (ESI) 597.

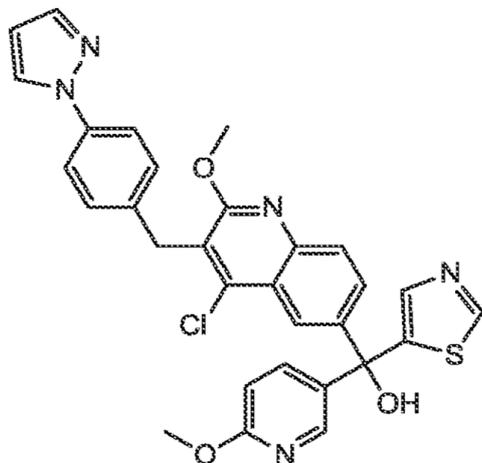
**Ejemplo 18: (3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol5--ilo)metanol**



Una mezcla de 3-bencilo-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (0,168 g, 0,458 mmol, Intermedio 2: etapa c) y (6-metoxi-piridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (0,112 g, 0,458 mmol, Intermedio 15) en THF seco (5 mL) se enfrió a -78°C y *n*-BuLi (0,37 mL, 0,595 mmol, 1,6 M en hexano) se añadió gota a gota. Se continuó agitando a -78°C durante 5 minutos, la mezcla se calentó hasta 0°C, se agitó durante 1 hora y NH acuoso saturado, se añadió NH<sub>4</sub>Cl. Las capas se separaron y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó en vacío, y se cromatografió (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto. La purificación adicional por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/TFA al 1%) proporcionó la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (s, 1H) 3,84p (s, 3 H) 4,48 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,21 - 7,24 (m, 1H) 7,28 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,55 (s, 2 H) 7,67 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1H) 7,83 (dd, J = 9,09, 2,02 Hz, 1H) 7,95 - 8,11 (m, 2 H) 8,28 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 9,12 (s, 1H); MS (ESI) 508.

**Ejemplo 19: (3-Bencilo-4-cloro-2-etoxiquinolona-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol**

El compuesto del título se preparó sustituyendo el (3-bencilo-2,4-dicloroquinolona-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol con (3-bencilo-2,4-dicloroquinolona-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol (Ejemplo 18), a continuación, seguido del procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, J = 6,82 Hz, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,24 (s, 2 H) 4,47 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,14 - 7,31 (m, 5 H) 7,51 (s, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 2 H) 7,78 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 2,02, 1H) 9,10 (s, 1H); MS (ESI) 518.

**Ejemplo 20A: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol**

*n*-Butillitio (0,154 mL, 0,246 mmol; 1,6 M en hexano) se añadió gota a gota a una solución de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolona (0,081 g, 0,189 mmol, Intermedio 16) en THF seco (4 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  durante un periodo de 5 minutos. Después de completarse la adición, la agitación se continuó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos entonces (6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (0,046 g, 0,189 mmol, Intermedio 15) se disolvió en THF (1,9 ml) se añadió lentamente y la reacción se calentó en un baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$ . la mezcla se agitó durante 30 minutos, se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 minutos se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se evaporaron en vacío y se cromatografiaron (0 - 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,43 6,52 (m, 1H) 6,88 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,77 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,12 (dd, J = 13,14, 2,53 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1H) 9,08 (s, 1H); MS (ESI) 570.

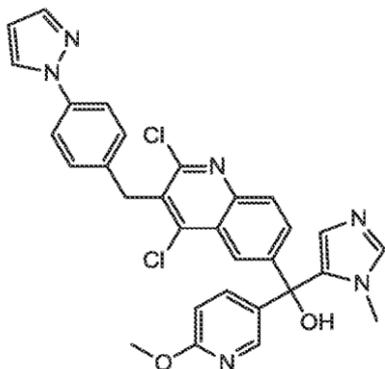
(3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna Chiraipak AD, 500 gram, 41 cm) eluyente de etanol, 80 ml/minuto, 230 nm longitud de onda) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución era **Ejemplo 20B**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,15 (br. s., 1H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 6,43 (Cl, J = 2,02 Hz, 1H) 6,74 (Cl, J = 8,59 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 5 H) 7,69 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,86 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,84 (s, 1H) y el segundo enantiómero de elución era **Ejemplo 20C**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,11 (br. s., 1H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 6,43 (s, 1H) 6,74 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,59 Hz 2 H) 7,50 - 7,66 (m, 5 H) 7,69 (s, 1H) 7,76 = 7,93 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,84 (s, 1 H).

**Ejemplo 21: (3-(4-(1H-Pirazol-2-ilo)encilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

5

10

15



20

25

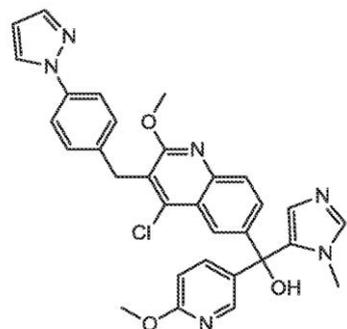
El compuesto del título se preparó sustituyendo el (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona con (6-metoxipiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (compuesto Intermedio 37: etapa d) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 11,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,56 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 6,52 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 6,88 (d J = 8,59 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,50 = 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (7,88 (d en, 4 H), J = 8,59 Hz, 1H) 8,06 (br. s., 1H) 8,14 (s, 1H) 8,42 (s, 1H) 9,13 (br s, 1H); (EMI) 567.

**Ejemplo 22: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(6-metoxipiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

30

35

40



45

50

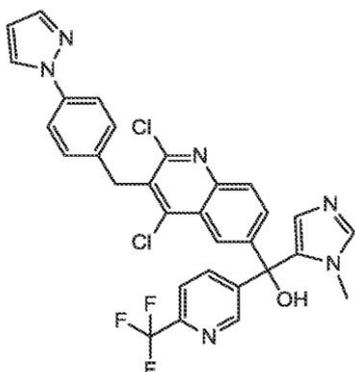
Una mezcla del compuesto del título preparado en el Ejemplo 21 (0,030 g, 0,053 mmol) y una solución de metóxido de sodio (0,1 mE 25% en metanol) en MeOH (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el exceso de MeOH se retiró, se diluyó con H<sub>2</sub>O hielo y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó en vacío y se purificó por Gilson HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,56 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 6,52 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,50 = 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (m, 4 H) 7,88 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,06 (br. s., 1H) 8,14 (s, 1H) 8,42 (s, 1H) 9,13 (br. s, 1 H); MS (ESI) 567.

**Ejemplo 23: (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol\*TFA**

55

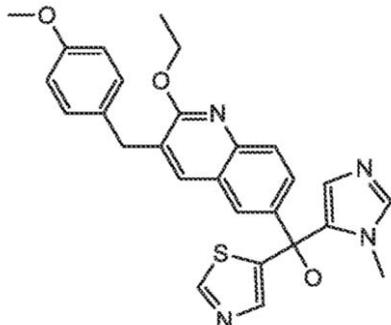
60

65



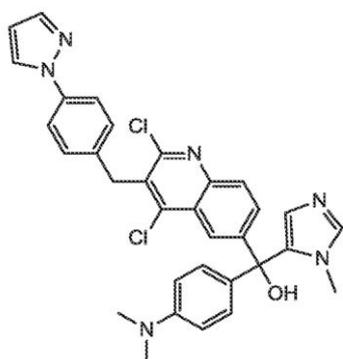
El compuesto del título se preparó sustituyendo el (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona con (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 36: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,71 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,50 (t, J = 2,27 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,60 = 7,72 (m, 3 H) 7,79 - 7,92 (m, 2H) 8,08 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,16 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,84 (s, 1H) 9,03 (s, 1 H); EM (ESI) 609.

**Ejemplo 24: (2-etoxi-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanolTFA**



El compuesto del título se preparó usando (2-cloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol\*TFA (Ejemplo 52) en lugar de (3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol y después siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,42 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,52 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 3 H) 7,60 = 7,68 (m, 2 H) 7,71 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,94 (s, 1H) 9,05 (s, 1H); MS (ESI) 487.

**Ejemplo 25: (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-(dimetiloamino)fenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**



El compuesto del título se preparó sustituyendo el metanona (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo) con (4-(dimetiloamino)fenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (Intermedio 18) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,97 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 4,60 (s, 2 H) 6,42 - 6,58 (m, 1H) 6,79 - 6,92 (m, 3 H) 7,19 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,59 - 7,73 (m, 3 H) 7,83 (dd, J = 9,09 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,33 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,94 (s, 1 H); MS (ESI) 583.

**Ejemplo 26: (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-(dimetiloamino)fenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

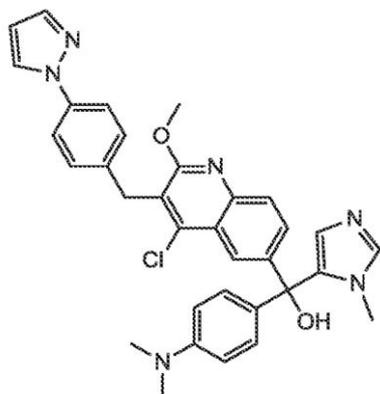
5

10

15

20

25



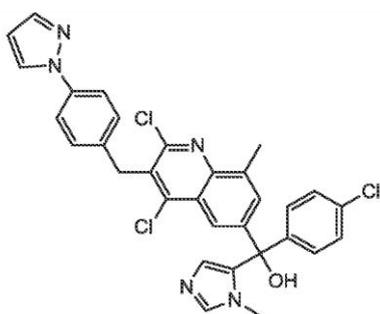
El compuesto del título se preparó sustituyendo (6-metoxipiridina-3-ilo) (tiazol-5-ilo)metanona (Intermedio 15) con 4-(dimetiloamino)fenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona ((Intermedio 18) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,99 (s, 6 H) 3,70 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,45 - 6,54 (m, 1H) 6,82 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,59 2 H) 7,21 (d, J8.59 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,52 - 7,75 (m, 4 H) 7,87 (d J = 9,09 Hz, 1H) 8,15 (dd, J = 10,11,2,02 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H); MS (ESI) 579.

**Ejemplo 27:** (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloro-8-metiloquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*sal TFA

30

35

40



El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (intermedio 6: etapa c) con 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metiloquinolina (Intermedio 19: etapa a) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,51 (s, 2 H) 6,52 (s, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,30 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,59 - 7,87 (m, 5 H) 8,05 (s, 1H) 8,43 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 9,12 (s, 1H); MS (ESI) 589.

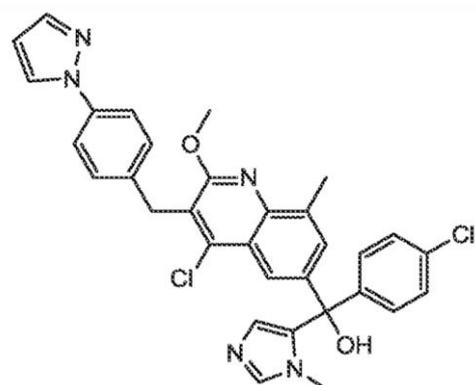
50

**Ejemplo 28A:** (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxi-8-metilquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TEA

55

60

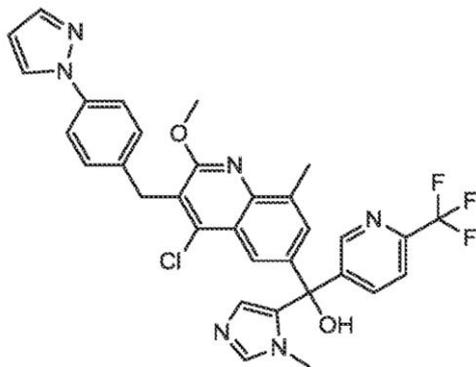
65



*n*-Butillitio (1,6 M en hexano, 0,315 ml, 0,503 ntrmol) se añadió gota a gota a una mezcla de la 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina (0,1 g, 0,226 mmol, Intermedio 19: etapa b) y (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,055 g, 0,248 mmol, Intermedio 1: etapa b) en THF seco (3 ml) a -78°C durante un periodo de 2 minutos. Después de adición completa, la agitación se continuó a -78°C durante 10 minutos, después se calentó en un baño de hielo a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 minutos se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron en vacío y se cromatografiaron (0 - 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el producto. La purificación adicional por Gilson HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,49 (d, J = 2,0, Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,55 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,68 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,14 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,95 (s, 1 H); MS (ESI) 584.

(3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (550 grano Chiralpak AD 20 μM columna-diacel), 50:50 eluyente de etanol, 80 ml/minuto, longitud de onda de 240 nm) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era el **Ejemplo 28B**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,54 - 3,68 (m, 4H) 4,10 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,49 (t, J = 2,27 Hz, 1H) 6,66 (s, 1H) 7,29 - 7,47 (m, 6 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,68 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,13 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,50 (s, 1H) y el segundo enantiómero eluyente era el Ejemplo 28C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,43 - 6,53 (m, 1H) 6,74 (s, 1H) 7,29 - 7,47 (m, 6 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,68 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,14 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,67 (s, 1H).

**Ejemplo 29A: (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxi-8-metilquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**



*n*-Butillitio (1,6 M en hexano; 1,84 mL, 2,936 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina (1 g, 2,26 mmol, Intermedio 19: etapa b); y (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (0,63 g, 2,49 mmol, Intermedio 36: etapa c) en THF seco (23 ml) a -78°C durante un periodo de 2 minutos. Después de completa adición, se continuó agitando a -78°C durante 10 minutos y después se calentó en un baño de hielo a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora, después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron (0 5% de MeOH en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, 0,1 - 8,6 Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,40 - 6,59 (m, [H], 4,29 (s 2H), 4,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H) 2,65 (s, 3H); MS (ESI) 619.

(3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxi-8-metilquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna Chiralpak AD, 250 g, 50:50% metanol:etanol como eluyente, 80 ml/minuto, longitud de onda 265 nm) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era el Ejemplo 29B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,82 (br. s, 1H) 7,82 - 7,99 (m, 3H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 4H), 6,41 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,54 (br. S., 1H), 4,30 (s, 2F1), 4,09 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) masa calculada. C<sub>37</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 619,04; m/z, 619,2.

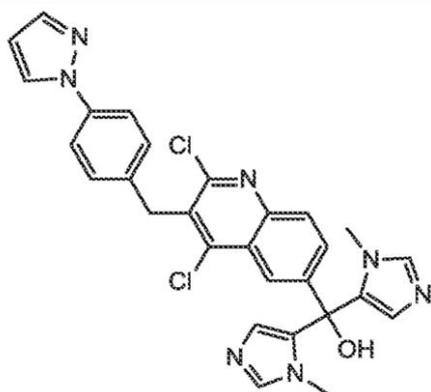
**Ejemplo 30: (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)bis(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

5

10

15

20



25

30

A una solución de 5-bromo-1-metilo-1*H*-imidazol (0,084 g, 0,519 mmol) en DCM (5 ml) se añadió bromuro de etilo magnesio (0,173 ml, 0,519 mmol: 3 M en éter dietílico) gota a gota durante un período de 10 minutos. La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió en un baño de hielo a 0°C y (3-(4-(1-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,12 g, 0,26 mmol, Intermedio 20: etapa d) disuelto en THF (3 ml) se añadió. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó en un baño de aceite de 60°C durante 8 horas. Se añadió agua seguido de HCl acuosa 6M a un pH neutro. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida, se cromatografió (0 - 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) purificado adicionalmente por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,81 (s, 6 H) 4,63 (s, 2 H) 6,51 (s, 1H) 7,13 (s, 2 H) 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,58 - 7,81 (m, 4 H) 8,11 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,49 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,85 (s, 2 H); MS (ESI) 544.

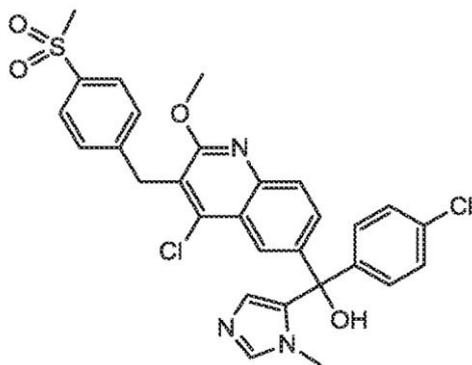
35

**Ejemplo 31: (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilosulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**

40

45

50



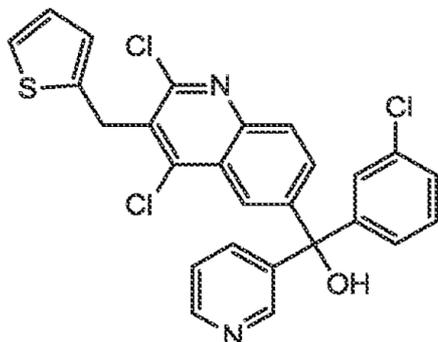
55

60

65

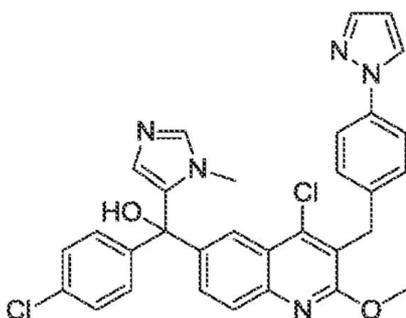
A una solución de 5-bromo-1-metilo-1*H*-imidazol (0,074 g, 0,46 mmol) en DCM (5 ML) se añadió bromuro de magnesio de etilo (0,153 ml, 0,46 mmol; 3 M en éter dietílico) gota a gota durante un período de 10 minutos. La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió en un baño de hielo a 0°C y (4-cloro-3-(4-(metilosulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona (0,10 g, 0,20 mmol, Intermedio 22) disuelta en THF (3 ml) se añadió. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó en un baño de aceite de 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O seguido de la 6M de HCl acuosa a un pH neutro. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida, se cromatografiaron (0 - 10% MeOB en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) después se purificó adicionalmente por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,36 (br. s., 2 H) 6,96 (s, 1H) 7,38 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,48 (t, J = 8,84 Hz, 4 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,76 - 7,94 (m, 3 H) 8,11 (s, 1H) 9,12 (br. s., 1 H); MS (ESI) 582.

**Ejemplo 32: (3-Clorofenilo)(2,4-dicloro-3-(tiofen-2-ilmetilo)quinolina-6-ilo)(piridina-3-ilo)metanol\*TFA**

5  
10  
15

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorobencilo)quinolina (Intermedio 3: etapa c) con 6-bromo-2,4-dicloro-3-(tiofen-2-ilometilo)quinolina (Intermedio 9: etapa c) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,61 (s, 2 h) 6,90 - 6,99 (m, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 1H) 7,33 - 7,39 (m, 1H) 7,43 (d, J = 6,06 Hz, 4 H) 7,62 - 7,69 (m, 1H) 7,77 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,63 (s, 1H) 8,68 (d, J = 4,55 Hz, 1H); MS (ESI) 511.

25 **Ejemplo 33A: (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol**

30  
35  
40

45 Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,67 ml, 6,66 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolona (3,00 g, 7,00 mmol, Intermedio 16) en THF seco (80 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 3 minutos, una solución de (4-clorofenilo)(metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (1,65 g, 7,48 mmol, Intermedio 1: etapa b) en THF seco (80 mL) se añadió gota a gota durante el transcurso de 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , a continuación, el matraz de reacción se retiró del baño de enfriamiento. Después de 10 minutos, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada. Después de 30 minutos, una solución de cloruro de amonionium acuoso (10 mL) saturado se añadió. La mezcla bifásica se calentó a temperatura ambiente y después se repartió entre una solución semisaturada de cloruro de amoníaco acuoso (300 ml) y acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron. La solución combinada se secó con sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% acetona-diclorometano inicialmente, la clasificación a 100% acetona) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,11 (d, Jr. 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 6,43 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,41 - 6,38 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada.  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ . 569,1; m/z encontrado, 570,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

60 (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna AD Chiralpak, 500 g, 41 cm x 5 cm, etanol eluyente, 80 ml/minuto, 230 nm de longitud de onda) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 33B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 6,50 - 6,31 (s, 2H), 4,31 (s, 2H) 4,08 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI): masa calc.  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ , 569,1; m/z encontrado 570,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 33C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz., 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,43 (s, 1H). 7,40 - 7,27 (m, 6H), 6,50-6,34 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55 - 3,24 (br. s, 1H), 3,40 (s, 3H), MS (ESI): Masa calculada  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ , 569,1; m/z encontrado, 570,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

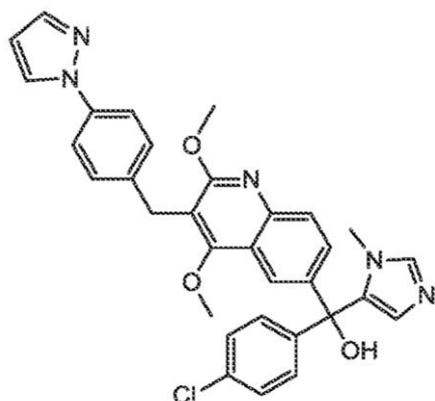
**Ejemplo 34:** (3-(4-(1*H*-pirazolilo)bencilo)-2,4-dimetoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA

5

10

15

20



25

30

El compuesto del título se preparó mediante la combinación de (3-(4-(1*H*-pirazolilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA (0,058 g, 0,101 mmol, el Ejemplo 11) y un metóxido sódico 0,5 M en solución de MeOH (3,027 MNL, 1,513 mmol) en un tubo sellado y calentando a 80°C durante 16 horas. Después, se añadió metóxido de sodio sólido (0,016 g, 0,303 mmol) y el calentamiento se continuó a 80°C durante 16 horas adicionales, se enfrió a temperatura ambiente después se vertió en H<sub>2</sub>O helado. Se continuó la agitación mientras se calentaba a temperatura ambiente. Los precipitados sólidos se recogieron, se secaron y se purificaron por Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,55 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 6,51 (s, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,30 (d, J = 8,07 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,46 - 7,56 (m, 4 H) 7,65 - 7,74 (m., 3 H) 7,82 (d, J = 8,56 Hz, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 9,14 (s, 1H); MS (ESI) 566.

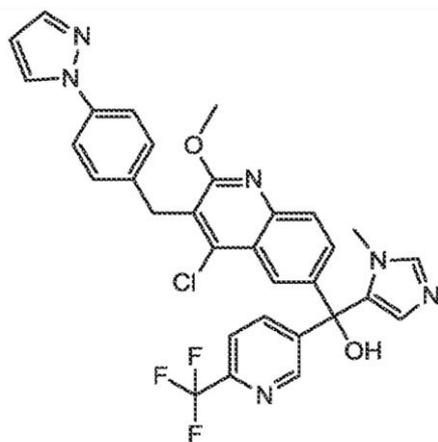
35

**Ejemplo 35A:** (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol\*TFA

40

45

50



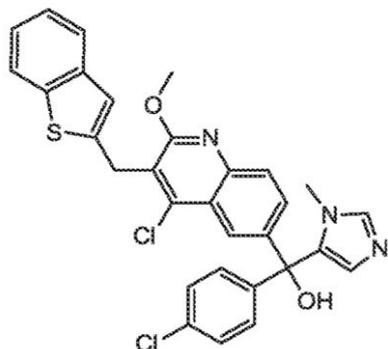
55

60

65

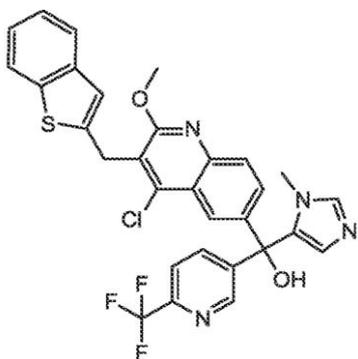
El compuesto del título se preparó sustituyendo (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona con (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)((trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (compuesto Intermedio 36: etapa C) y, a continuación siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 33A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (M, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,48 - 6,38 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), MS (ESI): masa calc. C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 604,2; m/z, 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna AD Chiralpak, 500 g, 41 cm x 5 cm, etanol eluyente, 80 ml/minuto, longitud de onda de 242 nm) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 35B: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 6,50 - 6,36 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,39 (s, 3H). MS (ESI): masa calc. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 604,2; m/z encontrado, 605,2 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 35C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,44 - 6,42 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), MS (ESI): masa calc. C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 604,2; m/z Encontrado, 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36A: (3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol**

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina (Intermedio 19: etapa b) con 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (Intermedio 23) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 28A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3,45 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 4,53 (s, 2 H) 6,26 (s, 1H) 7,08 (s, 1H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 4 H) 7,56 - 7,77 (m, 4 H) 7,83 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H); MS (ESI) 560.

(3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (250 g Chiralpak AD 20  $\mu\text{M}$  columna-diacel), 50:50 etanol: MeOH eluyente, 80 mL/minuto, 240 nm de longitud de onda para dar 2 enantiómeros, el primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 36B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,41 (s, 3 H) 4,14 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,42 (s, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,17 - 7,37 (m, 8 H) 7,47 - 7,59 (m, 1H) 7,63 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,08 (s, 1H); MS (ESI) 560 y el segunda enantiómero eluyente fue Ejemplo 36C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,50 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,45 (s, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,18 - 7,27 (m, 4 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,49 - 7,59 (m, 1H) 7,63 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 2,02 Hz, 1H); MS (ESI) 560.

**Ejemplo 37A: (3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol\*TFA**

El compuesto del título se preparó usando (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 36: etapa C) en lugar de (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona entonces siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 36A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,53 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 7,12 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 1H) 7,72 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 7,88 - 7,99 (m, 3 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 - 8,19 (s, 1H) 8,83 (s, 1H) 9,12 (s, 1H); MS (ESI) 595.

(3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna Chiralpak AD, 550 g, 20  $\mu\text{M}$ ) etanol eluyente, 80 ml/minuto, 240 nm de longitud de onda para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 37B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3,47 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,34 (br. s., 1H) 7,09 (s, 1H) 7,15 - 7,32 (m, 2 H) 7,57 - 7,77 (m, 4 H) 7,78 - 7,93 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 6,57 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,78 (s, 1H) y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 37C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3,47 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,27 - 6,42 (bn s, 1H) 7,09 (s, 114) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,56 - 7,78 (m, 4 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,78 (s, 1H).

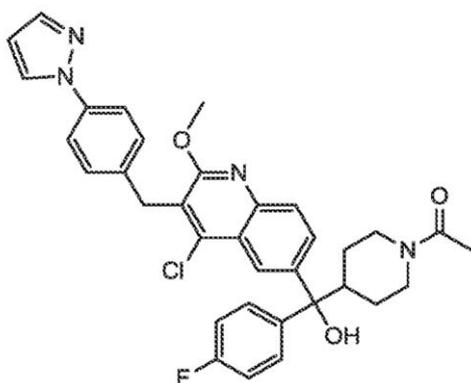
**Ejemplo 38: 1-4-((3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(hidroxi)metilo)piperidina-1-ilo)etanona**

5

10

15

20



25

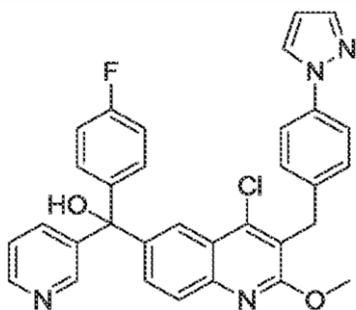
El compuesto del título se preparó sustituyendo 6-metoxipiridina-3-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (intermedio 15) con 1-(4-(4-fluorobencilo)piperidina-1-ilo)etanona (Intermedio 24) a continuación, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,28 - 1,44 (m, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 2,05 (s, 3 H) 2,51 - 2,65 (m, 1H) 2,72 (br. s., 1H) 3,00 - 3,19 (m, 1 H) 3,73 - 3,92 (m, 1H) 4,09 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 4,60 - 4,79 (m, 1H) 6,44 (s, 1H) 7,01 (t, 0,1=8,59 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,34, 5,31 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,65 (br. 1H) 7,69 (s, 1H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H); MS (ESI) 599.

30

**Ejemplo 39: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

35

40



45

Una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,095 ml, 0,238 mmol) se añadió gota a gota por jeringa a una solución de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (105,5 mg, 0,246 mmol, Intermedio 16) en THF seco (2,5 ml) en un baño de acetona helada seca. Después de 1,5 minutos, una solución de (4-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona disponible comercialmente (58,7 mg, 0,292 mmol) en THF seco (0,2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada, después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió con metanol y agua. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-50% EtOAc-Hexanos seguido de 0-10% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,50 - 8,48 (m, 1H), 8,43 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,42 - 6,40 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,07 (s, 3H); MS m/e 551,2 [ $\text{M}^+$ ].

55

60

**Ejemplo 40: ((3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2--metoxiquinolina-6-ilo)(piridina-3-ilo)(4-(trifluorometilo)fenilo)metanol**

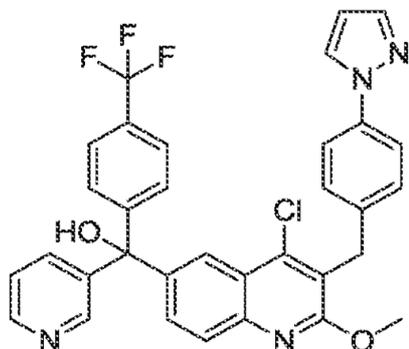
65

5

10

15

20



25

30

35

Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,07 ml, 0,175 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolona (75,9 mg, 0,177 mmol, Intermedio 16) en THF seco (3 ml) en un baño de acetona helada seca. Después de 1,5 minutos, una solución de piridina-3-ilo (4-(trifluorometilo)fenilo)metanona (48,0 mg, 0,191 mmol, Intermedio 26: etapa b) en THF seco (0,2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió con metanol y agua. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-50% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,42 (L, J = 2,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 214), 4,08 (s, 3H).; MS m/e 602,1 [M+H]<sup>+</sup>.

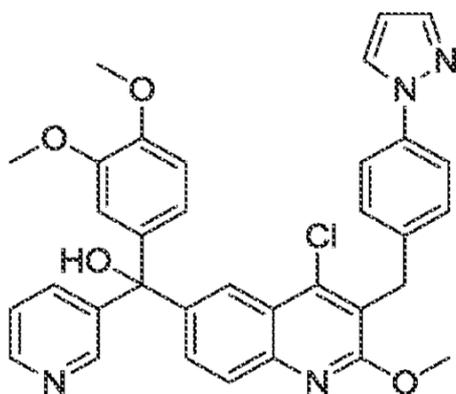
**Ejemplo 41:** (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(3,4-dimetoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol

40

45

50

55



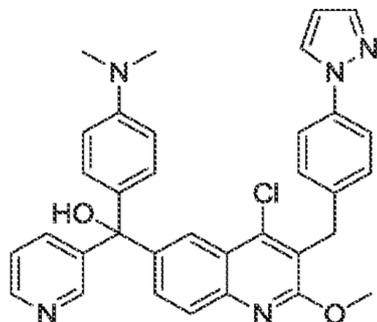
60

65

Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,05 ml, 0,125 mmol) gota a gota por jeringa a una solución de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolona (32,9 mg, 0,135 mmol, Intermedio 16) en THF seco (2 mL) en un baño de acetona helada seca. Después de 5 minutos, una solución de (3,4-dimetoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanona (32,9 mg, 0,135 mmol, Intermedio 27: etapa b) en THF seco (0,2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20-100% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J =

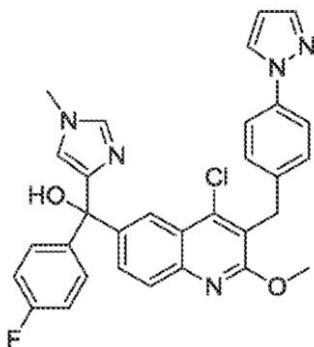
8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,44 - 6,42 (m, 1 H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). MS m/e 593,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 42:** (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-(dimetilamino)fenilo)(piridina-3-ilo)metanol



El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Ejemplo 41 usando (4-(dimetiloamino)fenilo)(piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 28: etapa b) en lugar de (3,4-dimetoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 27: etapa b), excepto que el producto bruto se purificó usando un sistema de disolvente de 0,5% MeOH-dGM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, 1 - 8,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,96 (s, 6H); MS m/e 576,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43:** (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol



Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,07 mL, 0,175 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (75,8 mg, 0,177 mmol, Intermedio 16) en THF seco (3 mL) en un baño de acetona helada seco. Después de 1 minuto, una solución de (4-fluorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (37,8 mg, 0,185 mmol, Intermedio 29: etapa b) en THF seco (0,6 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de acetona helada seco, después se calentó a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió con metanol y agua. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-50% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una espuma clara, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dl, I=8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,34 (s, 3H): MS m/e 554,1 [M+H]<sup>+</sup>.

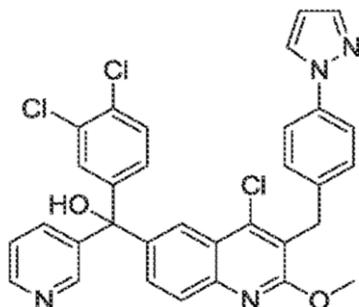
**Ejemplo 44:** (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(3,4-diclorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol

5

10

15

20



25

30

35

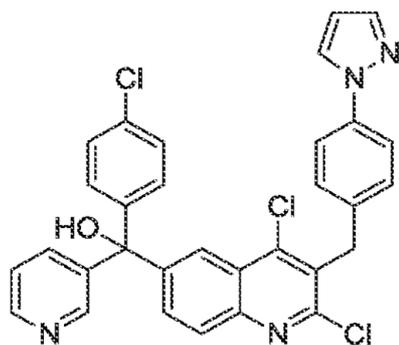
Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,07 ml, 0,175 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3-(4-(1H-pirazol 1 (78,6 mg, 0,183 mmol, Intermedio 16) en THF seco (3 ml) en un baño de acetona helada seca. Después de 1 minuto, una solución de (3,4-diclorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona (50,2 mg, 0,199 mmol, Intermedio 30: etapa b) en THF seco (0,2 ml) se añadió gota a gota la mezcla de reacción. Se agitó durante 10 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada. Después de 20 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con metanol. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-50% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,37 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,32 (dd,  $J = 4,8, 1,4$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 2,5, 0,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 7,17 (dd,  $J = 7,8, 4,7$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 6,39 (dd,  $J = 2,4, 1,9$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,07 (s, 3H); MS m/e 601,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 45: (3-(4-(1H-pirazol-4-ilo)benzilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

40

45

50



55

60

65

Una suspensión de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)benzilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (214,5 mg, 0,495 mmol, Intermedio 6: etapa c) en THF seco (5 ml) se calentó con una pistola de calor para formar una solución. La solución se enfrió en un baño de acetona helada seco durante 2 minutos, luego una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,18 mL, 0,45 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa. Después de 1 minuto, una solución de disponible comercialmente (4-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona (0,117 mg, 0,541 mmol) en THF seco (0,2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada que se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50-100% EtOAc-Hexanos) seguido de cromatografía de fase inversa (acetonitrilo c/0,05% TFA en agua). se formó el producto de base libre para proporcionar la compuesto del título como un aceite claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,50 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,60 = 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 7F1), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,03 (s, 1H); MS m/e 571,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

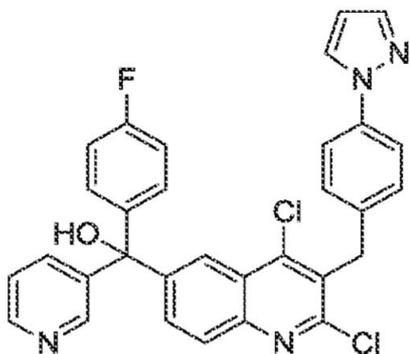
**Ejemplo 46: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

5

10

15

20



25

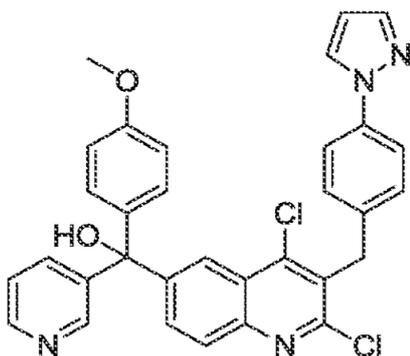
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Ejemplo 45 usando (4-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona disponible comercialmente en lugar de (4-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 2,4, 1,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H); MS m/e 555,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 47: (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-metoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Ejemplo 45 usando (4-metoxifenilo)(piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 31: etapa b) en lugar de (4-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, Jr 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 6,42 - 6,39 (m, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); MS m/e 567,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

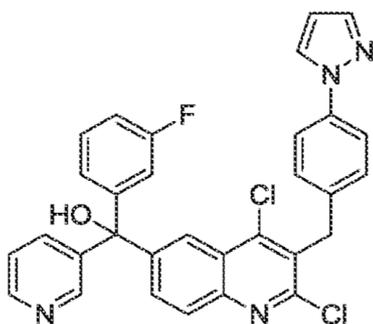
50

**Ejemplo 48: (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(3-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanol**

55

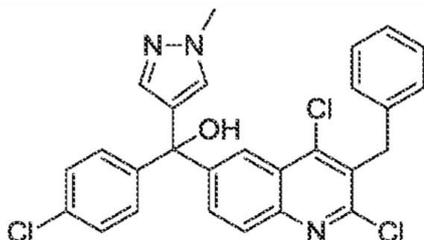
60

65



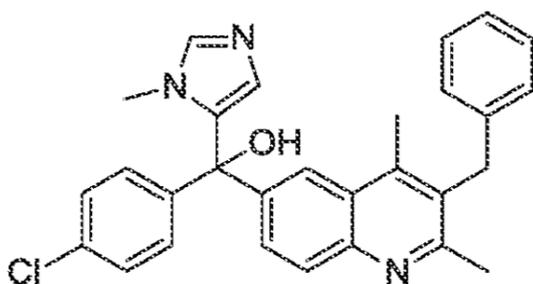
El compuesto del título se preparó análogamente al método en el Ejemplo 45 usando (3-fluorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona (Intermedio 32: etapa b) en lugar de (4-clorofenilo)(piridina-3-ilo)metanona, excepto que 1,2 equivalentes de Intermedio 32: etapa b y 1,1 equivalentes de *n*-BuLi se utilizaron en relación con 3-(4-(1*H*-pirazolilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloroquinolina (Intermedio 6: etapa e). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,46 - 8,42 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (td, J = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 4,59 (s, 2H); MS m/e 555,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49: (3-Bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-pirazol-4-ilo)metanol\*TFA**



Se añadió una solución de 4-yodo-1-metilo-1*H*-pirazol (83,8 mg, 0,403 mmol) en THF (0,8 ml) gota a gota bajo argón a una solución -72°C de *n*-BuLi (0,156 ml, 0,403 mmol, 2,6 M en hexano) en THF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a -72°C durante 25 minutos, y fue entonces tratada gota a gota con una solución de una mezcla inseparable de (3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona (79 mg, 0,185 mmol, Intermedio 33: etapa d) y etilo 3-bencilo-2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato (66 mg, 0,183 mmol, Intermedio 33: etapa c) en THF (0,8 ml) y se agitó a -72 °C durante 30 minutos. Se dejó que la reacción de color amarillo se calentara a 0°C durante 15 minutos y se agitó durante 15 minutos adicionales a 0°C. La reacción de color ámbar transparente después se inactivó con 5M de NH<sub>4</sub>Cl acuosa (3 mL). La capa acuosa se extrajo con 4:1 éter/DCM (2 x 3 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida con un heptano a 20% de AcOEt/heptano y se purificó adicionalmente con C18 HPLC (20% a 100% de CH<sub>3</sub>CN, con 0,1% de TFA) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,33 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 4H), 7,16 - 7,31 (m, 6H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); MS m/e 507,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50: (3-bencilo-2,4-dimetilquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA**



Una solución de (3-bencilo-2,4-dimetilquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (12,4 mg, 0,0349 mmol, Intermedio 34: etapa d) y 4-cloroyodobenceno (33,3 mg 0,14 mmol) en THF (0,5 ml) se agitó a ~-70°C mientras que *n*-BuLi (53,9 µL, 2,59 M en hexano, 0,14 mmol) se añadió gota a gota en atmósfera de argón. La solución amarilla resultante se agitó mientras que el hielo seco/baño de éter se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción de color amarillo claro se inactivó con 1M de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (3 mL) y se extrajo con EtOAc (1 x 5 ml), y se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por C18 HPLC (20% a 100% CH<sub>3</sub>CN, con 0,1% de TFA) para proporcionar, después liofilización, el compuesto del título como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,44 (s, 4H), 8,15 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,88 (s, 3H); MS m/e 468,0 [M+H]<sup>+</sup>.

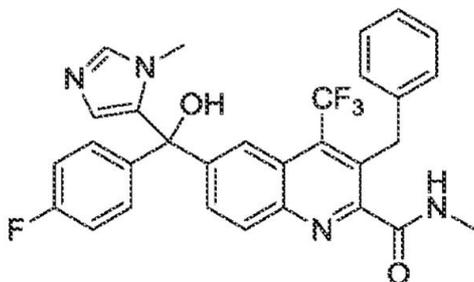
**Ejemplo 51: 3-Bencilo-6-((4-fluorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-*N*-metilo-4-(trifluorometilo)quinolina-2-carboxamida**

5

10

15

20



25

30

5-Bromo-1-metilo-1*H*-imidazol (1,36 mL, 0,5 M en DCM sobre 3Å tamices moleculares, 0,678 mmol) se trató con EtMgCl (0,325 ml, 2,09 M en THF, 0,678 mmol) gota a gota en atmósfera de argón con agitación a temperatura ambiente durante 1 minuto, y la reacción resultante translúcida/semiopaca se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Ésta se trató gota a gota durante 2 minutos con una solución de 3-bencilo-6-(4-fluorobenzóilo)-*N*-metilo-4-(trifluorometilo)quinolina-2-carboxamida (90,4 mg, 0,194 mmol, Intermedio 35: etapa en DCM (1,2 ml) con agitación a temperatura ambiente, y la reacción resultante de color naranja se agitó inmediatamente a 40°C durante 13 horas. La mezcla opaca de color naranja resultante se enfrió a temperatura ambiente, se repartió con 5 M de NH<sub>4</sub>Cl acuosa (3 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El residuo se cromatografió con carga seca usando 2:3 de tolueno/acetona (elución isocrática) para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,32 (s, 1*H*), 7,88 (d, J = 9,09 Hz, 1*H*), 7,69 (d, J = 10,61 Hz, 1*H*), 7,30 = 7,38 (m, 3FF), 7,10 = 7,24 (m, 4*H*), 6,97 - 7,09 (m, 4*H*), 6,29 (s, 1*H*), 4,91 (s, 2*H*), 3,39 (s, 3*H*), 2,89 (d, J = 5,05 Hz, 3*H*); MS m/e 549,2 [M+H]<sup>+</sup>.

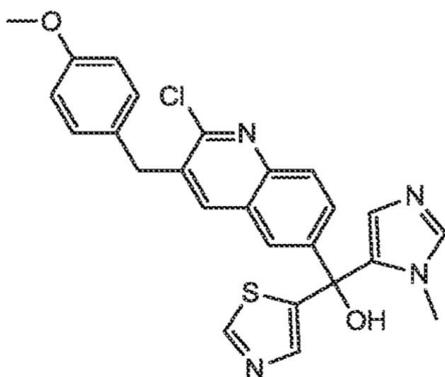
35

**Ejemplo 52: (2-cloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanol\*TFA**

40

45

50



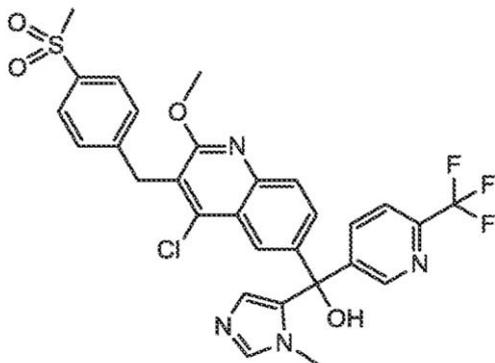
55

60

6-bromo-2-cloro-3-(4-metoxibencilo)quinolina (0,200 g, 0,551 mmol, Intermedio 17: etapa a) y (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(tiazol-5-ilo)metanona (0,135 g, 0,662 mmol, Intermedio 13) se combinaron en THF seco (5 mL), se enfrió a -78 °C, se trató con *n*-BuLi (0,448 ml, 0,717 mmol; 1,6 M en hexanos) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos después se calentó a 0°C. La agitación se continuó durante 1 hora después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada y se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron (0 - 100% EtOAc en DCM) para producir el compuesto del título después de purificación adicional usando métodos Gilson HPLC (H<sub>2</sub>O/acetronitrilo/1% TFA). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,03 (s, 1*H*) 3,66 (s, 3*H*) 3,77 (s, 3*H*) 4,19 (s, 2*H*) 6,88 (d, J = 8-31 Hz, 2*H*) 7,14 - 7,22 (m, 3*H*) 7,65 (s, 1*H*) 7,86 (d, J = 8,80 Hz, 1*H*) 7,91 (s, 1*H*) 8,00 (d, J = 8,80 Hz, 1*H*) 8,07 (s, 1*H*) 8,97 (s, 1*H*) 9,07 (s, 1*H*); MS (EI) 476.

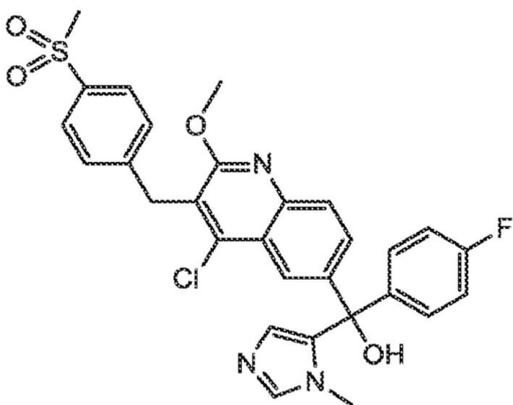
65

5 **Ejemplo 53:** (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol



10  
15  
20  
25 El complejo LiCl de cloruro de magnesio de isopropilo (1,3 M en THF, 0,7 ml, 0,904 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5-bromo-2 (trifluorometilo)piridina (0,2 g, 0,904 mmol) en seco 5 ml de THF) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una suspensión de (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,085 g, 0,181 mmol, Intermedio 38: etapa b) en THF (5 ml) se añadió rápidamente a 0°C y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución de color ámbar homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se calentó a 45°C durante 12 horas. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se evaporaron en vacío y se cromatografiaron (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,36 (s, 3H); MS (ESI) 617,9.

30  
35  
40 **Ejemplo 54A**  
(4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol\*TFA

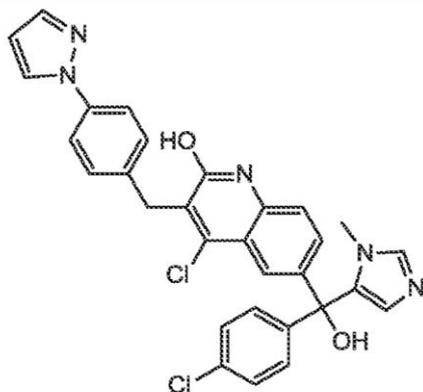


45  
50  
55  
60 A una solución de (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo(1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (0,12 g, 0,253 mmol, Intermedio 38: etapa b) en THF seco (5 ml) se añadió lentamente 4-fluorofenilo bromuro de magnesio (1 M en THF, 1,15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50°C durante 1 hora. Una vez enfriada, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron (DCM/MeOH) para proporcionar el producto que se purificó adicionalmente por HPLC para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,12 (br. s, 1 ss), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,17 (s, 3H); MS (ESI) 565,9.

65 (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-fluorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna AD Cluralpak, 250 grano, 50:50% metanol:etanol como eluyente, velocidad de flujo de 80

ml/minuto, 240 nm de longitud de onda) para proporcionar los dos enantiómeros. El primer enantiómero eluting era Ejemplo 54B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,03 - 8,14 (m, 1H) 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,52 - 7,62. (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 6,96 - 7,10 (m, 2ss), 6,35 - 6,49 (m, 1H), 4,37 (s, 2 H), 4,08 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), la masa calc.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$ , 566,05; m/z encontrado 566.1 y el segundo enantiómero eluyente fue Ejemplo 54C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H) masa calc.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$ , 566,05; m/z Encontrado, 566,1.

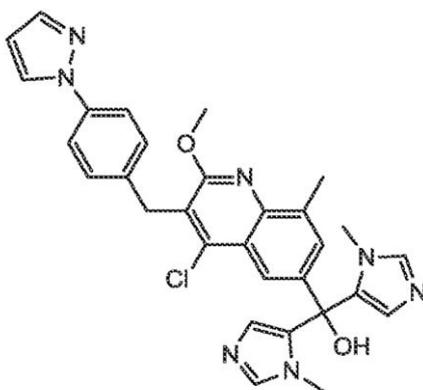
**Ejemplo 55A:** 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)quinolina-2-ol



A una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo(4-clorofenilo)(metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (0,32 g, 0,561 mmol, Ejemplo 33A) en metanol (1,5 mL) se añadió 6,6 M de HCl acuoso (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 días, se enfrió en un baño de hielo y NaOH acuoso (3 M) gota a gota a un pH básico. El producto bruto se aisló por filtración y después se cromatógrafió (10% MeOH en DCM, gradiente) para proporcionar el producto,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12,23 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 - 7,77 (m, 4H), 7,32 - 7,48 (m, 6W, 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ESI) 556.

3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)quinolina-2-ol se purificó por HPLC (columna Diacel OD, 250 g, 100% de eluyente de metanol, 80 mL/minuto, 240 nm de longitud de onda) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 55B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12,13 - 12,33 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 4H), 7,32 - 7,37 (1H), 7,28 (d, 0,1 J = 8,6 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31 (s, 3H) masa calc.  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ , 556,45; m/z encontrado, 556.2 y el segundo enantiómero de elución fue Ejemplo 55C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_4$ )  $\delta$  ppm 12,18 (br. s., 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 5H) 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H) 4,11 (s, 2H), 3,30 (s, 3H) masa calc.  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ , 556,45; m/z encontrado, 556,2

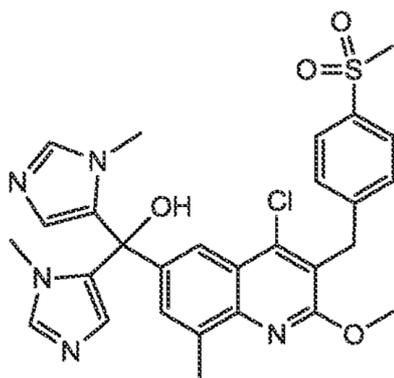
**Ejemplo 56:** 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina-6-ilo)bis(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol



*n*-Butyllitio (1,6 M en hexano; 0,5 mL, 0,718 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxi-8-metiloquinolina (0,29 g, 0,653 mmol, Intermedio 19: etapa b) en THF seco (4 ml) durante un período de 2 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . Una mezcla heterogénea de bis (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (0,14 g, 0,653 mmol, Intermedio 39: etapa b) en THF (3 mL) se añadió como una suspensión y se continuó agitando a  $-78^\circ\text{C}$

durante 5 minutos. La mezcla homogénea resultante se calentó hasta 0°C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada seguida por EtOAc. Se añadió H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía (10% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: gradiente) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,95 - 8,04 (m, 1H), 7,79 - 7,89 (m, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 6,36 - 6,52 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), masa calculada. C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 554,05; m/z encontrado, 554,2

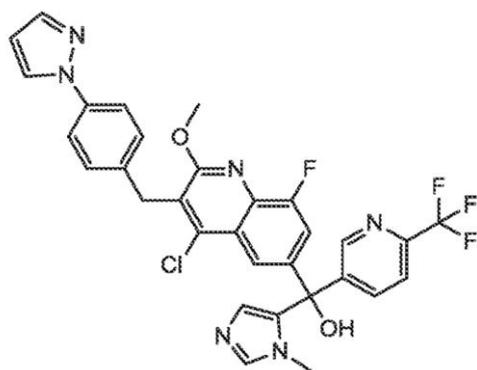
**Ejemplo 57: (4-Cloro-2-metoxi-8-metilo-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol\*succinato**



A una mezcla fría (baño de hielo) de 5-Bromo-1-metilo-1H-imidazol (0,13 g, 0,82 Mmol) en THF seco (2 mL) se añadió cloruro de magnesio de isopropilo (2 M en THF, 0,37 ml, 0,773 mmol) gota a gota. La mezcla turbia resultante se agitó en el baño frío durante 10 minutos y una solución de (4-cloro-2-metoxi-8-metilo-3-(4-(metilsulfonilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (0,27 g, 0,468 mmol, Intermedio 40: etapa c) y LaCl<sub>3</sub>.2LiCl (0,86 ml, 0,515 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió lentamente. Se continuó agitando a 0°C durante 40 minutos y se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El producto se precipitó con acetonitrilo y se filtró, se enjuagó con acetonitrilo y se secó para dar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. El compuesto del título se suspendió en THF (1 ml) y se añadió ácido succínico (1 equivalente). La solución homogénea transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3W, 6,36 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 - 4,14 (m, 3H), 3,50 (s, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); masa calculada C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 566,08; m/z encontrado, 566,2.

**Ejemplo 58A**

**(4-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**

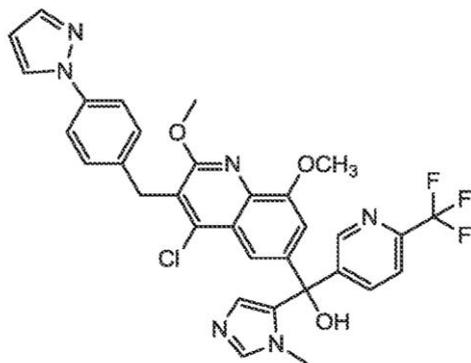


Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 1,45 mL) a una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-2-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolina y 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2,8dimetoxiquinolina (0,82 g, 1,781 mmol, Intermedio 41: etapa b) y (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (0,5 g, 1,96 mmol, Intermedio 36: etapa c) en 20 ml de THF seco) a -78°C durante un período de 2 minutos dando como resultado una solución de color ámbar. Se continuó agitando a -78°C durante 10 minutos y la reacción se calentó hasta 0°C dando como resultado una solución de color amarillo pálido. La mezcla se agitó durante 40 minutos, NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada se añadió y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc.

Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron en vacío y la mezcla en bruto resultante se sometió a cromatografía (DCM/MeOH al 5% en EtOAc, gradiente) para proporcionar los compuestos del título como una mezcla. La purificación adicional por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto anterior del título (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,81 (s, 1*H*), 7,79 - 7,96 (m, 3*H*), 7,62 - 7,74 (m, 2*H*), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2*H*), 7,35 (d, *J*: 8,6 Hz, 4*H*), 6,26 - 6,57 (m, 2*H*), 4,31 (s, 2*H*), 4,00 - 4,22 (m, 3*H*), 3,36 (s, 3*H*); MS (ESI), 623,2. (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna Diacel OD, isopropilamina al 0,2% en acetonitrilo, 80 mL/Minuto, 254 nm de longitud de onda) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 58B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,71 - 8,90 (m, 1*H*), 7,81 - 8,00 (m, 4*H*), 7,60 - 7,73 (m, 2*H*), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 3*H*), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 3*H*), 6,24 - 6,52 (m, 1*H*), 4,31 (s, 2*H*), 4,13 (s, 3*H*), 3,39 (s, 3*H*). 623,2 masa calculada C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 623,0; m/z encontrado, 623,1 y el segundo enantiómero eluyente fue Ejemplo 58C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,83 (br. s, 1*H*), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 4*H*), 7,69 (s, 2*H*), 7,48 - 7,63 (m, 3*H*), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 3*H*), 6,43 (s, 1*H*), 4,32 (s, 2*H*), 4,13 (s, 3*H*), 3,42 (br. s, 3*H*) masa calc. C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 623,0; m/z, 623,2.

### Ejemplo 59A

**(3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2,8-dimetoxiquinolona-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol**



*n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 1,45 mL) se añadió a una mezcla de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolona y 3-(4-(1*H*-pirazol-2-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinolona y 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2,8-dimetoxiquinolona (0,82 g 1,781 mmol, Intermedio 41: etapa b) y (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol (0,5 g, 1,96 mmol Intermedio 36: etapa C) en THF seco 20 ml) a -78°C durante un período de 2 minutos dando como resultado una solución de color ámbar. Se continuó agitando a -78°C durante 10 minutos y la reacción se calentó hasta 0 °C, resultando en una solución de color amarillo pálido. La mezcla se agitó durante 40 minutos, se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron a vacío y la mezcla en bruto resultante se sometió a cromatografía (DCM/MeOH al 5% en EtOAc, gradiente) para proporcionar los compuestos del título como una mezcla. La purificación adicional por fase inversa HPLC, produjo el compuesto del título anterior (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2,8-dimetoxiquinolona-6-ilo)(1-metilo-1-*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,80 = 7,98 (m, 2*H*), 7,58 - 7,72 (m, 3*H*), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 2*H*), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 3*H*), 7,05 (s, 1*H*), 6,42 (s, 2*H*), 4,31 (s, 2*H*), 4,04 - 4,20 (m, 3*H*), 3,95 (s, 3*H*), 3,37 (s, 3*H*); MS (ESI) 635,2

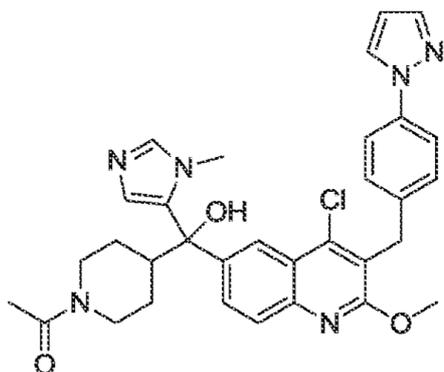
(3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2,8-dimetoxiquinolona-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol se purificó por columna HPLC quiral (Diacel OH, 0,2% isopropilamina en acetonitrilo, 80 mL/minuto, 254 nm de longitud de onda) para dar dos enantiómeros. Cada enantiómero se convirtió en la sal de succinato mediante la adición de ácido succínico (1 equivalente) a una suspensión de la base libre en THF seco. La mezcla homogénea resultante se agitó durante 15 minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la sal como un sólido amorfo. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 59B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,21 (br. s, 2*H*), 8,80 (s, 1*H*), 8,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1*H*), 7,80 - 8,04 (m, 2*H*), 7,63 - 7,80 (m, 3*H*), 7,10 = 7,58 (m, 5*H*), 6,50 (s, 1*H*), 6,26 (s, 1*H*), 4,26 (s, 2*H*), 3,94 - 4,09 (m, 3*H*), 3,74 - 3,94 (m, 3*H*), 3,10 - 3,44 (m, 3*H*), 2,41 (m, 4*H*). masa calculada. C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 635,04/753,13; m/z encontrado, 635,2 y el segundo enantiómero de elución era Ejemplo 59C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,10 - 12,38 (ancho s, 1*H*), 8,69 - 8,87 (m, 1*H*), 8,34 - 8,47 (m, 1*H*), 7,84 - 8,01 (m, 2*H*), 7,65 - 7,79 (m, 3*H*), 7,43 - 7,53 (m, 1*H*), 7,38 (s, 1*H*), 7,33 (s, 2*H*), 7,12 - 7,24 (m, 1*H*), 6,42 - 6,58 (m, 1*H*), 6,18 - 6,33 (m, 1*H*), 4,26 (s, 2*H*), 4,03 (s, 3*H*), 3,88 (s, 3*H*), 3,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 3*H*), 2,41 (m, 4*H*) masa calculada. C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 635,04/753,13; m/z encontró, 635,2.

**Ejemplo 60A: 1-(4-(3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilopiperidina-1-ilo)etanol**

5

10

15



20

25

30

Una solución de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (0,558 g, 1,30 mmol; Intermedio 16) en THF (13 ML) se agitó bajo argón a  $\sim -70^{\circ}\text{C}$  mientras que *n*-BuLi (2,56 M en hexanos, 0,484 mL, 1,24 mmol) se añadió gota a gota durante 1,5 minutos. Después de otros 2,5 minutos, una solución de 1 (4-(1-metilo-1*H*-imidazol-5-carbonilo)piperidina-1-ilo)etanona (0,322 g, 1,37 mmol, Intermedio 42: etapa c) en THF (4,5 ml) se añadió gota a gota durante 2,5 minutos, y la mezcla oscura se agitó en el baño frío durante otros 5 minutos y luego se eliminó el baño de hielo seco/acetona y la reacción se agitó durante 5 minutos en condiciones ambientales antes de transferirse a un baño de hielo. Después de agitarse durante 2,5 horas a  $\sim 0^{\circ}\text{C}$ , la reacción se interrumpió con 5 M de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa (2 ml) y se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió con un DCM a 10% de gradiente de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(dos conformémeros)  $\delta$  ppm 8,17 (br. s.,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 8,12 (br. s.,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 7,85 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1*H*), 7,76 (dd,  $J = 2,78$ , 8,84 Hz, 1*H*), 7,67 (s, 1*H*), 7,57 (d,  $J = 8,59$  Hz, 2*H*), 7,44 - 7,36 (m, 3*H*), 7,21 (d,  $J = 5,05$  Hz, 1*H*), 7,10 (s, 1*H*), 6,43 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1*H*), 4,71 (d,  $J = 13,14$  Hz, 4,47 - 4,61 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 4,32 (s, 2*H*), 4,08 (s, 3*H*), 3,89 (d,  $J = 13,41$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,69 (d,  $J = 13,14$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,25 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,21 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,10 - 3,18 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,87 - 3,00 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,60 (t,  $J = 12,13$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,35 - 2,51 (m,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 2,29 (d,  $J = 13,40$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,21 (d,  $J = 13,14$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,00 (s, 1,95 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 1,10 - 1,46 (m, 3*H*). MS  $m/e$  585,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35

40

45

El ejemplo 60A se purificó por HPLC quirral (Chiralpak OD, 100% EtOH) para dar 2 enantiómeros. Para convertir los enantiómeros en sus sales de succinato, que se disolvieron en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se trató con 1,0 equivalente de 0,1 M de ácido succínico en 95:5 v/v  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua para proporcionar soluciones homogéneas congelados (con agua añadida como sea necesaria para asegurar la congelación completa), y se liofilizó. El primer enantiómero eluyente fue ácido era Ejemplo 60B\*ácido succínico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )(dos conformémeros)  $\delta$  ppm 8,22 (d,  $J = 5,56$  Hz, 1*H*), 8,13 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1*H*), 7,79 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1*H*), 7,68 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1*H*), 7,56 - 7,63 (m, 3*H*), 7,51 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1*H*), 7,32 - 7,40 (m, 3*H*), 6,49 (m, 1*H*), 4,62 (d,  $J = 12,6$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 4,43 (d,  $J = 12,6$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 4,35 (s, 2*H*), 4,07 (s, 3*H*), 4,01 (d,  $J = 13,4$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,81 (d,  $J = 13,4$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,33 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,32 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,25 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,01 (td,  $J = 13,14$ , 2,78 Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,74 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,45 - 2,64 (m,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 2,55 (s, 4*H*), 2,26 (m, 1*H*), 2,06 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 2,00 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 1,09 - 1,56 (m, 3*H*), MS  $m/e$  584,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el segundo enantiómero eluyente fue Ejemplo 60C ácido succínico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )(dos conformémeros)  $\delta$  ppm 8,22 (d,  $J = 6,06$  Hz, 1*H*), 8,12 (s, 1*H*), 7,78 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1*H*), 7,67 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1*H*), 7,64 (m, 1*H*), 7,56 - 7,61 (m, 2*H*), 7,50 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1*H*), 7,33 - 7,39 (m, 3*H*), 6,48 (m, 1*H*), 4,62 (d,  $J = 13,14$  Hz,  $\sim 0,5$  H), 4,43 (d,  $J = 13,0$  Hz,  $\sim 0,5$  H), 4,32 (s, 2*H*), 4,06 (s, 3*H*), 4,00 (d,  $J = 13,64$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,79 (d,  $J = 13,64$  Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 3,34 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,33 (s,  $\sim 1,5\text{H}$ ), 3,25 (m,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,99 (td,  $J = 2,53$ , 13,14 Hz,  $\sim 0,5\text{H}$ ), 2,73 (m, 0,5*H*), 2,44 - 2,64 (m, 1,15*H*), 2,56 (s, 4*H*), 2,25 (m, 1*H*), 2,05 (s, 1,5*H*), 1,99 (s, 4,5*H*), 1,08 - 1,57 (m, 3*H*); MS  $m/e$  585,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

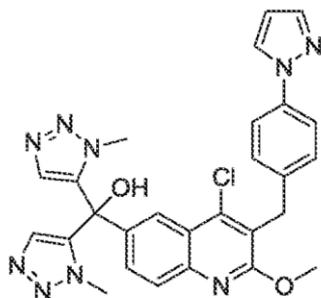
50

**Ejemplo 61: (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)bis(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**

55

60

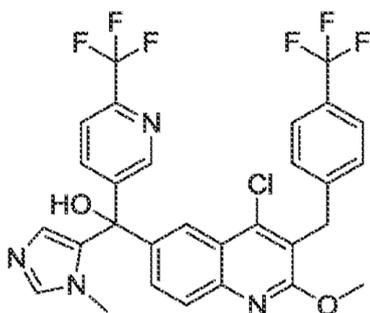
65



Una solución de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (0,271 g, 0,632 mmol; Intermedio 16) en THF (6 mL) se agitó bajo argón a  $\sim -70^{\circ}\text{C}$  mientras que *n*-BuLi (1,63 M en hexanos, 0,368 ml, 0,6 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa durante 1 minuto. Después de otros 2 minutos, una solución de bis(1-metilo-1*H*-1,2,3-

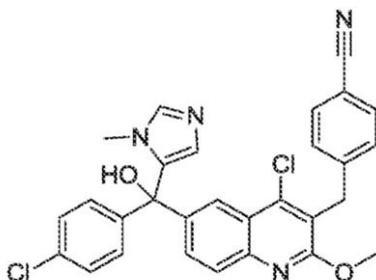
triazol-5-ilo)metanona (0,128 g, 0,664 mmol; Intermedio 43) se añadió en THF (6 mL) gota a gota durante 2 minutos, y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche cuando el baño de hielo seco/acetona se calentó lentamente (11 horas). La mezcla amarilla resultante se inactivó en una porción a 0°C con 5 M de NH<sub>4</sub>Cl acuosa (1 mL), y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se cromatografió por flash de carga seca con DCM a gradiente de EtOAc al 100% para dar el compuesto del título impuro. Esto entonces fue triturado a partir de ~0.5 mL DMSO + ~2 ml MeOH a 70°C y la mezcla lechosa opaca se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtro blanco se lavó con MeOH (2 x 2 mL). La torta del filtro se secó al aire a 110°C para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,41 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,55 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 2,27, 8,84 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 6H; MS m/e 542,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62A: (4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)benzilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**



Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,85 ml, 4,62 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)benzilo)quinolina (2,00 g, 4,65 mmol, Intermedio 47: etapa d) en THF seco (30 mL) en un baño de acetona helada seca. Después de 1,5 minutos, una solución de (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (1,26 g, 4,92 mmol, Intermedio 36: etapa c) se añadió en THF seco (5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos en un baño de acetona helada seca, a continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla de se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco crudo. MS m/e 607,2 [M+H]<sup>+</sup> Ejemplo 62A se purificó por HPLC quiral (Chiralpak AD, 50:50 metanol/etanol) para proporcionar dos enantiómeros, Ejemplo 62B y el Ejemplo 62C. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 62B: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,29 (s, 3H); MS m/e 607,2 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero de elución era Ejemplo 62C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,30 (s, 3H); MS m/e 607,2 [M+H]<sup>+</sup>.

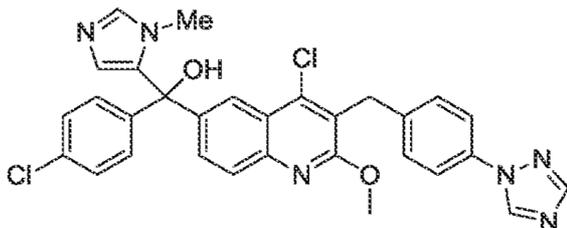
**Ejemplo 63A: 4-((4-cloro-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-2-metoxiquinolina-3-ilo)metilo)benzonitrilo\*TFA**



Se añadió una solución de *n*-BuLi (1,6 M de solución en hexanos, 0,32 mL, 0,80 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 4-((6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina-3-ilo)metilo)benzonitrilo (310. mg, 0,800 mmol, Intermedio 44: etapa d) y (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (196 mg, 0,800 mmol, Intermedio 1, etapa b) en THF seco (8 ml) a -78 °C (1. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió usando una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada, seguido de adición de DCM. Las capas se separaron, los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. HPLC de fase inversa se utilizó para la purificación resultando en el aislamiento del compuesto del título como la sal de TFA. <sup>1</sup>H

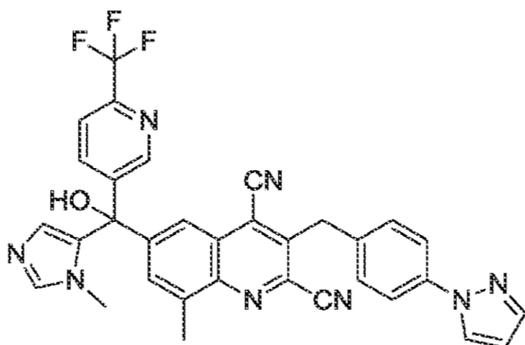
RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 4H), 7,37 (dd, J = 8,5, 3,4 Hz, 4H), 7,29 - 7,27 (m, 21H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (s, 21H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).; MS m/e 529,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . El Ejemplo 63A se purificó por HPLC quiral (Chiralpak AD, 50:50 metanol/etanol) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 63B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,09 (s, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,84, (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,56 - 7,51 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 4H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).; MS m/c 529,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el segundo enantiómero eluyente fue Ejemplo 63C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  ppm 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 4,38 - 4,05 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).; MS m/e 5,29,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 64A:** (3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol



Se añadió complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilomagnesio (1,3 M en tetrahidrofuran, 2,0 ml, 2,60 mmol) a una solución enfriada de agua con hielo de 5-Bromo-1-metilo-1H-imidazol (444 mg., 2,76 mmol) en tetrahidrofuran (12 ml). La suspensión blanca resultante se agitó durante 5 minutos y a continuación se retiró el baño de refrigeración. Después de 10 minutos, se añadió la suspensión gota a gota mediante una jeringa a una mezcla de agua helada (3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)metanona (772 mg, 1,59 mmol, Intermedio 45, etapa c) y solución de complejo de cloruro de lantano(III) bis(cloruro de litio) (0,6 M en tetrahidrofuran, 5,25 mL, 3,16 mmol) en tetrahidrofuran. Después de 20 minutos, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amoníaco (2 mL), entonces el baño de enfriamiento se retiró (15 ml). La mezcla se diluyó con agua (25 mL) y acetato de etilo (50 RNL). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y la solución combinada se secó con sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se absorbió en 6 g de gel de sílice para cromatografía de columna flash de carga de seca sobre gel de sílice eluyendo con 100% de diclorometano inicialmente durante 5 minutos, la clasificación a 7% de metanol-diclorometano durante más de 30 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).; MS m/e 571,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)encilo)-4-Cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol se purificó por HPLC (columna Chiralpak IA, 50 mm x 250 mm, etanol con 0,2% de trietilamina como eluyente, 30 ml/minuto, 254 nm de longitud de onda) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución era Ejemplo 64B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); MS m/e 571,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el segundo enantiómero de elución fue Ejemplo 64C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); MS m/e 571,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 65A**  
3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)encilo)-6-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)-8-metiloquinolina-2,4-dicarbonitrilo

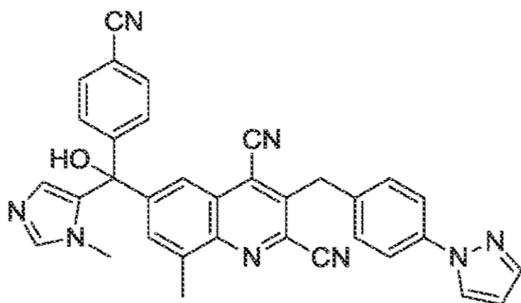


Un vial de microondas se cargó con (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloro-8-metiloquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (310 mg, 0,497 mmol, Ejemplo 84), Zn(CN)<sub>2</sub> (75,9 mg, 0,646 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (46,6 mg, 0,0510 mmol), polvo de cinc (6,52 mg, 0,0990 mmol), y dicalohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina, (X-Phos, 24,5 mg, 0,0500 mmol). Dimetiloacetamida (2,6 ml) se añadió y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El análisis LCMS indicó una conversión incompleta, por lo que se añadieron porciones adicionales de Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, polvo de cinc, X-phos, y DMA (cantidades como anteriormente), se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos, y la mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc. El aislamiento intentado por cromatografía en columna flash (5% MeOH en diclorometano) proporcionó una mezcla impura. La purificación adicional mediante RP-HPLC (1 a 99% acetonitrilo/agua/0,05% de TFA), y conversión a la base libre (neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo) y las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) 605,3.

3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-(hidroxi(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)-8-metiloquinolina-2,4-dicarbonitrilo se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 100% de etanol) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 65B: <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,79 (s, 1*H*), 824 (s, 1*H*), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1*H*), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1*H*), 7,73 - 7,58 (m, 5*H*), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2*H*), 7,41 (s, 1*H*), 6,52 - 6,38 (m, 2*H*), 4,63 (s, 2*H*), 3,40 (s, 3*H*), 2,716 (s, 3*H*); MS m/e 605,2 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero de elución fue Ejemplo 65C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,80 (s, 1*H*), 8,24 (s, 1*H*), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1*H*), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1*H*), 7,75 - 7,58 (m, 5*H*), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 3*H*), 6,50 (br. s, 1*H*), 6,45 (br. s, 1*H*), 4,64 (s, 2*H*), 3,41 (s, 3*H*), 2,76 (s, 3*H*); MS m/e 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 66A.

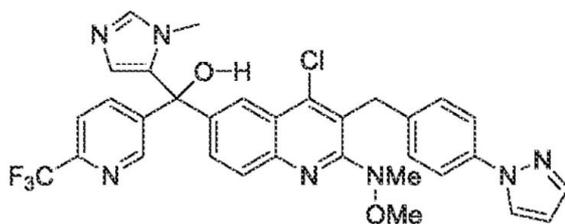
**3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-cianofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-8-metilquinolina-2,4-dicarbonitrilo**



Un vial de microondas se cargó con (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloro-8-metiloquinolina-6-ilo)-4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol (240 mg, 0,408 mmol, Ejemplo 85), Zn(CN)<sub>2</sub> (62,2 mg, 0,530 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (38,2 mg, 0,0420 mmol), polvo de cinc (5,34 mg, 0,0820 mmol), y dicalohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina (X-Phos, 20,1 mg, 0,0410 mmol). Después, se añadió dimetilacetamida (2,1 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc. El análisis de LCMS indicó una conversión incompleta, por lo que así adicionales de Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, polvo de cinc, X-phos, y DMA (cantidades que anteriormente) se añadieron, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos, y se calentó de nuevo la mezcla a 120°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc. El aislamiento intentado por cromatografía en columna flash (5% de MeOH en diclorometano) proporcionó una mezcla impura. La purificación adicional mediante RP-HPLC (1 a 99% Acetonitrilo/agua/0,05% TFA) seguido por la conversión en base libre (neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo) y las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) 561,3.

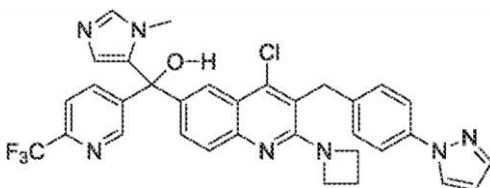
3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-cianofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-8-metiloquinolina-2,4-dicarbonitrilo se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 50% etanol/50% metanol) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 66B: <sup>1</sup>H RMN (500 m/z CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1*H*), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1*H*), 7,66 (dd, J = 11,6, 8,6 Hz, 5*H*), 7,60 (s, 1*H*), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2*H*), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2*H*), 7,32 (s, 1*H*), 6,45 (t, J = 2,1 Hz, 1*H*), 6,40 (s, 1*H*), 4,62 (s, 2*H*), 3,36 (s, 3*H*), 2,74 (s, 3*H*); MS m/e 561,3 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero de elución era Ejemplo 66C: <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1*H*), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1*H*), 7,70 - 7,63 (m, 5*H*), 7,61 (s, 1*H*), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2*H*), 7,49 (d, J 8,7 Hz, 2*H*), 7,37 (s, 1*H*), 6,48 - 6,40 (m, 2*H*), 4,63 (s, 2*H*), 3,37 (s, 3*H*), 2,75 (s, 3*H*); MS m/e 561,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67A: 3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(metoxi(metilo)amino)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo) TFA?**



A un tubo sellado de 5 mL se añadió (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (250 mg, 0,41 mmol, 1 equivalente, Ejemplo 23, base libre), N,O-hidrocloruro de dimetilohidroxilamina (327 mg, 3,28 mmol, 10 equivalentes) y dimetiloforamide (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un baño de aceite de 100°C. Después de la reacción durante la noche, el recipiente se enfrió y el contenido se transfirió a un embudo separatorio con dilución de acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y agua desionizada. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El material bruto se purificó por medio de cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05% en agua como eluyente para proporcionar racémica (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(metoxi(metilo)amino)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol; MS (ESI): Masa calc. para C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 633,19; m/z encontrado, 634,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,42 (s, 2 H), 3,49 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,16 (s, 3H). Racémico (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-(metoxi(metilo)amino)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol se purificó en una columna Chiralcel OD (20um, Diacel) con etanol/heptanos para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 67B: MS (ESI): masa calc. para C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 633,19; m/z encontrado, 634,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2 H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 2,4, 1,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,39 (s, 2 H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,16 (s, 3H) y el segundo enantiómero de elución era Ejemplo 6W: MS (ESI): masa calc. para C<sub>37</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 633,19; m/z encontrado, 634,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,09 (1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 2,4, 1,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

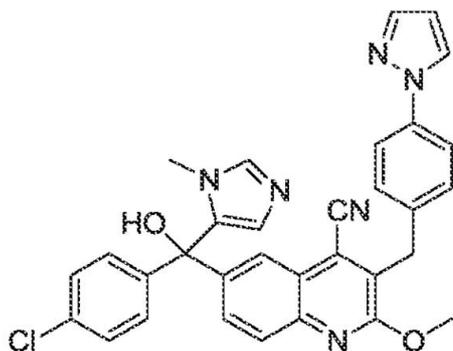
**Ejemplo 68A: (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2-(azetidina-1-ilo)-4-cloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**



A un tubo de 5 ml sellado se añadió (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (200 mg, 0,33 mmol, 1 equivalente, Ejemplo 23, base libre), azetidina (93,7 mg, 1,64 mmol, 5 equivalentes) y dimetiloforamide (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un baño de aceite de 100°C. Después de dos días, el recipiente se enfrió y el contenido se transfirió a un embudo de decantación con dilución de acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y agua desionizada. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El material bruto se purificó por medio de cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo con hidróxido de amoníaco en agua como eluyente para proporcionar racémico (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2-(azetidina-1-ilo)-4-cloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol MS (ESI): masa calc. para C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>CF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 629,19; m/z encontrado, 630,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 2H). Racémico (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-2-(azetidina-1-ilo)-4-cloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilopiridina-3-ilo)metanol se purificó en una columna Chiralcel OD (20um, Diacel) con etanol/heptanos para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución era Ejemplo 68B: MS (ESI): masa calc. para C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 629,19; m/z encontrado, 630,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,5, 0,4 Hz,

1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,1 H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 2,4, 1,9 H), 6,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 68C: MS (ESI): masa calculada para C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 629,19; m/z encontrado, 630,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600. MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,05 (d, 1 J'), 0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 2,4, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 2H).

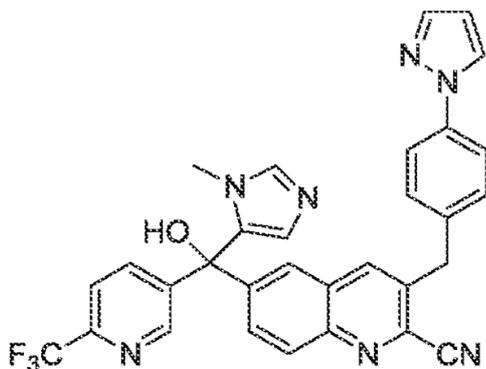
**Ejemplo 69: 3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-2-metoxiquinolina-4-carbonitrilo**



Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (147 mg, 0,257 mmol, Ejemplo 33A), Zn(CN)<sub>2</sub> (36 mg, 0,31 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (9,4 mg, 0,010 mmol), nanopulvo de cinc (4,0 mg, 0,062 mmol), y 1,1 bis (difenilfosfanilo) ferroceno (dppf, 11,4 mg, 0,021 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (tres ciclos). Después, se añadió dimetiloacetamida (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 días. El análisis de LCMS indicó la conversión incompleta, por lo que porciones adicionales de Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, nanopulvo de cinc, y 1,1'- bis(difenilfosfanilo) ferroceno (cantidades como anteriormente) se añadieron, se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos, y se calentó de nuevo a 120°C durante 3 d. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con 2 M de NH<sub>4</sub>OH acuosa, agua, y NaCl acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, el residuo se purificó por HPLC reversa (3,070% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 0,1% de TFA). El producto se convirtió en la base libre (neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con DCM) y las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,30 - 7,3 (m, 4H), 6,40 - 6,51 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 4H); MS m/e 561,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70A**

**3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-2-carbonitrilo**



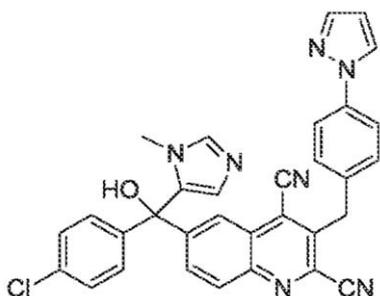
El compuesto del título se preparó utilizando (3-(4-(1 H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (Ejemplo 23 huir base) en lugar de (3-(4-(1 H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolona-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 69 (tiempo de reacción 18 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,05 Hz,

1H), 7,90 = 7,96 (m, 2H), 7,88 (dd, 2,08, 8,19 Hz, 1H), 7,79 (dd, J 2,08, 8,93 Hz, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 5H), 7,30 = 7,41 (m, 3H), 6,47 (t, J 2,08 lfr, 1 H), 6,37 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,40 (s, 2H), 3,34 (s, 3K); MS en/c, 566,0 [M+H]<sup>+</sup>.

El Ejemplo 70A se purificó por quiral HPLC (Chiralpak AD, 100% EtOH) para dar 2 enantiómeros. Los enantiómeros se purificaron adicionalmente en columnas de gel de sílice (0-1% MeOH-DCM) para dar: Ejemplo 70B: (primer enantiómero de elución de la columna quiral) <sup>1H</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 3H), 7,80 (dd, J = 2,20, 9,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 6,44 - 6,54 (m, 1H), 6,40 (s, 1 H), 4,34 - 4,47 (m, 3H), 3,36 (s, 3H); MS m/e 566,2 [M+H]<sup>+</sup> y el Ejemplo 70C: (segundo enantiómero de elución de la columna quiral) <sup>1H</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,86 - 7,96 (m, 3H), 7,80 (dd, J = 2,20, 9,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 5FF), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 6,45 - 6,53 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 - 4,46 (m, 1H, 3,36 (s, 3H); MS ml/e. 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 71A

#### 3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)quinolina-2,4-dicarbonitrilo

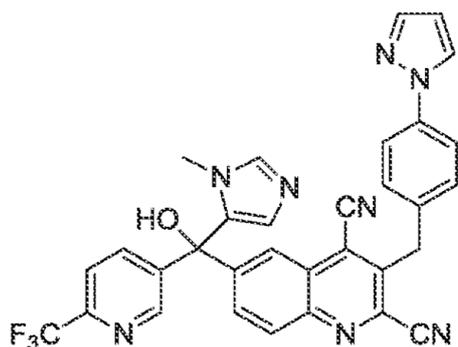


Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (425 mg, 0,740 mmol, Ejemplo 11 base libre), Zn(CN)<sub>2</sub> (104 mg, 0,888 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (27,1 mg, 0,0296 nanopolvo de cinc (11,6 mg, 0,178 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfanilo) ferroceno (dppf, 32,8 mg, 0,0592 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (tres ciclos), Se añadió dimetilacetamida (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 120°C durante 19 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con 2 M de NH<sub>4</sub>OH acuosa y NaCl acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC reversa (30-70% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 0,1% de TFA). El producto se convirtió en base libre (se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM) y las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1H</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,41 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,88 (d, h: 2,45 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,30 - 7,39 (m, SF), 6,41 - 6,49 (m, 1H), 6,39 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 3H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 556,0 [M+H]<sup>+</sup>.

El Ejemplo 71A se purificó por HPLC quiral (Chiralpak AD, 80% heptanos, 20% EtOH) para dar 2 enantiómeros. Los enantiómeros se purificaron adicionalmente en columnas de gel de sílice (0-10% MeOH-DCM) para dar el Ejemplo 71B: (el segundo enantiómero para eluir de la columna quiral) <sup>1H</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,42 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,89 (d, J: 2,45 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,30 = 7,39 (m, 4H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,41 (s, 3H; MS m/e 556,2 [M+H]<sup>+</sup> y el Ejemplo 71C: (primer enantiómero de elución de la columna quiral) <sup>1H</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,42 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,96, 9,05 Hz, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 = 7,38 (m, 4H), 6,39 - 6,52 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (br. s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS m/e 556,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 72A

#### 3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-2,4-dicarbonitrilo

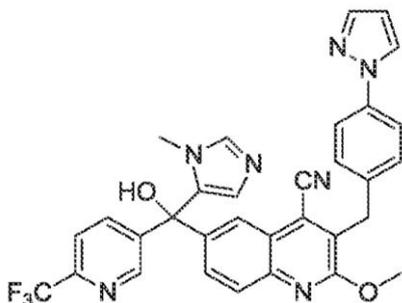


Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloroquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (712 mg, 1,17 mmol, Ejemplo 23 base libre),  $Zn(CN)_2$  (247 mg, 2,10 mmol),  $Pd_2dba_3$  (107 mg, 0,117 mmol), nanopolvo de cinc (15,31 mg, 0,234 mmol), y dicitohexilo (2',4',6'-triisopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina (X-Phos, 115 mg, 0,234 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (tres ciclos). Después se añadió dimetilacetamida (6 mL, se desgasificó mediante el burbujeo de argón durante 30 minutos) y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, lavándose con EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con 2  $NH_4OH$  acuoso, agua, y NaCl acuosa saturada. La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró. El aislamiento intentado por cromatografía en columna ultrarrápida dio una mezcla del compuesto del título y dicloroquinolina de partida; esta mezcla se volvió a sujetar a las condiciones de reacción descritas anteriormente, excepto que usando 1,3 equivalentes de  $Zn(CN)_2$ . Después del tratamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50-60% de  $CH_3CN$  en [2% de  $NH_4OH$  acuoso conc. en DCM, se quitó la fase acuosa]) para proporcionar el compuesto del título. MS m/e 591,2  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 72A se purificó por HPLC quiral (Chiralpak IC, 70%  $CO_2/30%$  *i*PrOH + 0,2% isopropiloamina) para dar 2 enantiómeros. Los enantiómeros se purificaron adicionalmente a continuación en columnas de gel de sílice (0-5% MeOH-DCM) para dar el Ejemplo 72B: (primer enantiómero de elución de la columna quiral)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,78 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1H), 8,20 (Cl,  $J = 9,05$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 1,96$ , 8,31 Hz, 1H), 7,89 (Cl,  $J = 2,45$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 1,96$ , 9,05 Hz, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,50 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,42 - 6,50 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 591,2  $[M+H]^+$  y el Ejemplo 72C: (segundo enantiómero de elución de columna quiral)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,79 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J = 1,96$ , 8,07 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,45$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 1,96$ , 9,05 Hz, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,50 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,42 - 6,48 (m., 1H), 6,40 (s, 1H), 5,53 (br. s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 591,2  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 73A

#### 3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)-2-metoxiquinolina-4-carbonitrilo



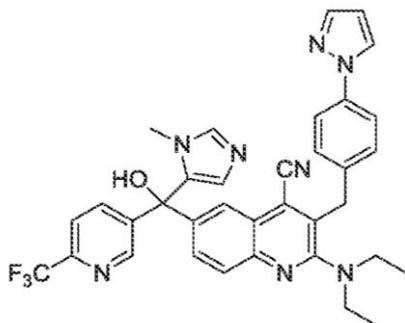
El compuesto del título se preparó utilizando (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (Ejemplo 35A base libre) en lugar de (3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 69 (tiempo de reacción 20 h).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,80 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 1,83$  - 8,19hz, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 2H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,39 - 6,46 (m, 2H), 4,91 (br. s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 596,0  $[M+H]^+$ .

El Ejemplo 73a se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 100%  $CH_3CN$ ) para dar 2 enantiómeros. Los enantiómeros se purificó adicionalmente en columnas de gel de sílice (0-40% MeOH-DCM). Ejemplo 73B: (primer enantiómero en eluir de

la columna quiral)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,80 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1H), 8,20 (d  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J = 1,71, 8,56$  Hz, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 6,42 - 6,47 (m, 2H), 4,51 (br. s., 1H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); MS m/e 596,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el Ejemplo 73C: (segundo enantiómero de elución de la columna quiral)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,81 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (nt, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (dd,  $J = 3,30, 5,01$  Hz, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 6,47 - 6,55 (m, 1H), 6,43 - 6,47 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,42 (s, 3FL); MS m/e 596,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 74A

**3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-2-(dietilamino)-6-(hidroxi(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-4-carbonitrilo**



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-((1H-pirazolilo)bencilo)-4-cloro-2 (dietilamino)quinolina-6-ilo 4(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (165 mg, 0,255 mmol, Ejemplo 86),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (15,6 mg, 0,133 mmol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (23,4 mg, 0,0255 mmol), nanopolvo de cinc (3,3 mg, 0,051 mmol), y dicitclohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina (X-Phos, 14,2 mg, 0,0255 mmol). El matraz se evacuó y se rellenoó con argón (tres ciclos). se añadió dimetiloacetamida (1,0 ml), se burbujeó el argón a través de la mezcla durante 5 minutos, y la mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó secuencialmente con 2 M de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso y NaCl acuosa semisaturada. La fase orgánica se secó ( $\text{NaSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC reversa (30-70%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1% de TFA). El producto se convirtió en base libre (se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM) y las fracciones orgánicas se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido,  $^1\text{H}$  RMN amarillo (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,79 (d,  $J = 1,96$  Hz, 4H), 8,11 (d,  $J = 1,96$  Hz, 4H), 7,94 (dd,  $J = 1,96, 8,31$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 2,45$  Hz, 4H), 7,83 (d,  $J = 9,05$  Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (dd,  $J = 1,96, 8,80$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 6,45 (d,  $J = 0,98$  Hz, 1H), 6,42 - 6,44 (m, 1H), 4,87 (br. s., 1H), 4,42 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,33 (q,  $J = 6,85$  Hz, 4H), 1,11 (t,  $J = 6,97$  Hz, 6H); MS m/e 637,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 74A se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 80% heptanos, 20% EtOH) para dar 2 enantiómeros. Los enantiómeros se purificaron adicionalmente en columnas de gel de sílice (38% MeOH-DCM para dar el Ejemplo 74B: (primer enantiómero de elución de columna quiral)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,79 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 2,08, 8,19$  Hz, 1H), 7,79 - 7,90 (m, 2H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (dd,  $J = 2,20, 8,80$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,43 - 6,45 (m, 1H), 4,79 (br. s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (q,  $J = 6,85$  Hz, 4H), 1,12 (t,  $J = 7,09$  Hz, 6H); MS m/e 637,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y Ejemplo 74C: (segundo enantiómero de elución de la columna quiral)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,79 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 1,96, 8,31$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 2,45$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,48 (dd,  $J = 1,96, 8,80$  Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,40 - 6,45 (m, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,43 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (q,  $J = 7,01$  Hz, 4H), 1,12 (t,  $J = 6,97$  Hz, 6H); MS m/e 637,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

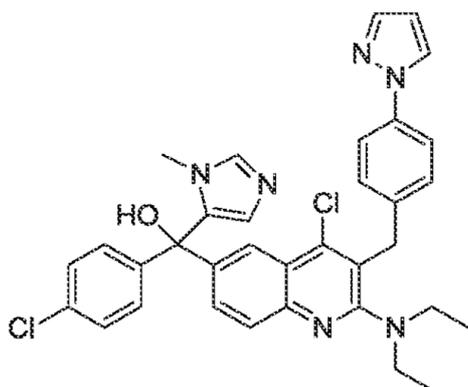
#### Ejemplo 75A

**(3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2 (dietilamino)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol**

5

10

15



20

25

El compuesto del título se preparó utilizando (4-clorofenilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (intermedio 1: etapa b) en lugar de (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 86.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,07 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1*H*), 7,87 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1*H*), 7,81 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1*H*), 7,69 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1*H*), 7,55 - 7,61 (m, 2*H*), 7,52 (dd,  $J = 2,20, 8,80$  Hz, 1*H*), 7,44 (s, 1*H*), 7,29 - 7,35 (m, 4*H*), 7,24 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2*H*), 6,47 (d,  $J = 0,98$  Hz, 1*H*), 6,41 - 6,46 (m, 1*H*), 4,36 (s, 2 H), 3,42 (s, 3*H*), 3,19 - 3,31 (m, 5*H*), 1,08 (t,  $J = 6,97$  Hz, 6*H*); MS m/e 611,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

35

Ejemplo 75A se purificó por HPLC quirral (Chiralpak AD, 50% MeOH, 50% EtOH) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 75B:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,08 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1*H*), 7,88 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1*H*), 7,82 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1*H*), 7,70 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1*H*), 7,58 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2*H*), 7,53 (dd,  $J = 2,20, 8,80$  Hz, 1*H*), 7,46 (s, 1*H*), 7,30 - 7,37 (m, 4*H*), 7,25 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2*H*), 6,49 (d,  $J = 0,98$  Hz, 1*H*), 6,41 - 6,47 (m, 1*H*), 4,37 (s, 2*H*), 3,43 (s, 3*H*), 3,27 (q,  $J = 7,01$  Hz, 4*H*), 3,11 - 3,20 (m, 1*H*), 1,09 (t,  $J = 7,09$  Hz, 6*H*).; MS m/e 611,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 75C:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,07 (d,  $J = 1,22$  Hz, 1*H*), 7,87 (d,  $J = 2,45$  Hz, 1*H*), 7,82 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1*H*), 7,69 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1*H*), 7,58 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2*H*), 7,49 - 7,55 (m, 1*H*), 7,29 - 7,36 (m, 4*H*), 7,21 - 7,26 (m, 3*H*), 6,49 (s, 1*H*), 6,39 - 6,46 (m, 1*H*), 4,36 (s, 2*H*), 3,44 (s, 3*H*), 3,26 (q,  $J = 7,01$  Hz, 4*H*), 1,09 (t,  $J = 6,97$  Hz, 6*H*); MS m/e 611,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

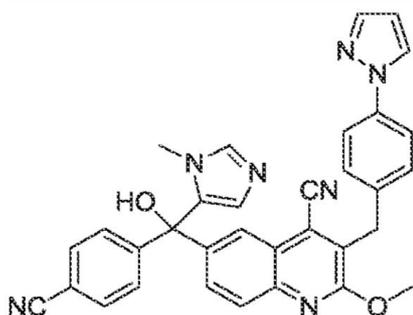
#### Ejemplo 76A

40

#### 3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)bencilo)-6-((4-cianofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-2-metoxiquinolina-4-carbonitrilo

45

50



55

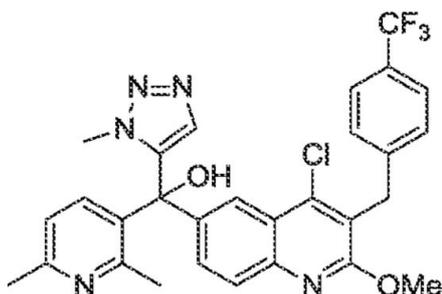
60

65

Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(4 (1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo (1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol (207 mg, 0,363 mmol, Ejemplo 33A),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ : (76,7 mg, 0,653 mmol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (49,8 mg, 0,0544 mmol), nanopolvo de cinc (7,1 mg, 0,109 mmol), y dicitclohexilo (2',4',6'-trisiopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina (X-Phos, 35,7 mg, 0,0726 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (tres ciclos). Dimetilacetamida (1,9 ml, desgasificada mediante el burbujeo de argón durante 30 minutos) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, lavándose con EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con 2 M de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuosa, agua, y NaCl. saturada acuosa. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 45-60% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (en [2% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuosa conc. en DCM, se retiró la fase acuosa]) para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,14 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1*H*), 7,86 (d,  $J = 2,45$  Hz, 1*H*), 7,82 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1*H*), 7,69 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1*H*), 7,63 - 7,68 (m, 2*H*), 7,58 - 7,62 (m, 2*H*), 7,56 (s, 1*H*), 7,49 - 7,55 (m, 2*H*), 7,43 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2*H*), 7,38 (s, 1*H*), 6,42 - 6,46 (m, 1*H*), 6,41 (d,  $J = 1,22$  Hz, 1*H*), 4,31 - 4,41 (m, 3*H*), 4,10 (s, 3*H*), 3,37 (s, 3*H*); MS m/e 552,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

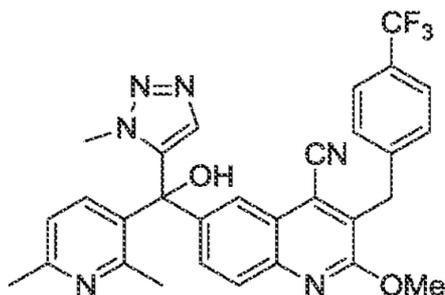
Ejemplo 76A se purificó por HPLC quiral (Chiralpak AD, 80% CO<sub>2</sub>/20% iPrOH + 0,2% de isopropiloamina) para dar 2 enantiómeros. Para convertir los enantiómeros en sus sales de succinato, que se disolvieron en EtOH, soluciones de 1,05 equivalentes de ácido succínico se añadieron en EtOH, y las mezclas se concentraron para dar Ejemplo 76B\*ácido succínico: (primer enantiómero de elución de la columna quiral) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,43 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,46 - 6,55 (m, 1H), 6,18 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,38 (s, 4H) (una señal de metilo oscurecida por el pico de agua) MS m/e 552,2 [M+H]<sup>+</sup> y el Ejemplo 76C\*ácido succínico: (segundo enantiómero de elución de la columna quiral) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,43 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 2,08, 8,93 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,48 - 6,56 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,39 (s, 4H) (una señal de metilo oscurecida por pico de agua); MS m/e 552,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 77A: (4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**



A un matraz que contiene 1-metilo-1H-1,2,3-triazol (275 mg, 3,31 mmol, preparado de acuerdo con PCT Int. Appl., 2008098104) se añadió THF (35 ml) y la solución incolora se enfrió a -50 °C. Después, *n*-butilitio (2,5 M en hexanos, 1,2 ml, 3,0 mmol) se añadió gota a gota lo que proporcionó una solución viscosa marrón rojiza oscura. La mezcla se agitó entre -20 a -10°C durante 30 minutos, luego se introdujo una solución homogénea de THF (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)metanona (700 mg, 1,44 mmol en 4 mL THF, Intermedio 47: etapa f) se introdujo a 0°C. La mezcla de reacción se volvió color marrón oscuro y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc, 3 x 50 mL. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre salmuera, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice (1% MeOH-DCM aumentándose a 5% MeOH-DCM) proporcionó el producto como un sólido de color marrón claro. MS m/e 586,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,93 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,36 4,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Racémico (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol se separó en sus enantiómeros individuales usando las siguientes condiciones: Chiralcel OD, 20 uM (Diacel) utilizando etanol con detección de 242 nM para dar el primer eluyente enantiómero Ejemplo 77B: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 6,95 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); y el segundo enantiómero eluyente Ejemplo 77C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 6,95 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

**Ejemplo 78A: 6-((2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo-1)-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-carbonitrilo**

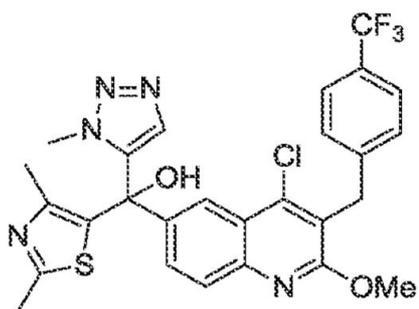


(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilbencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (250 mg, 0,44 mmol, Ejemplo 77A), cianuro de cinc (90 mg, 0,77 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-

triiisopropilobifenilo (X-Phos, 40 mg, 0,084 mmol), polvo de cinc (8 mg, 0,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; 60 mg, 0,066 mmol) se añadieron a un gran vial de microondas, a continuación, dimetiloacetamida (7 ml, desgasificado con argón) se añadió y el vial se selló y se evacuó. La mezcla se calentó a 125°C en una manta de calentamiento de aluminio. La mezcla se enfrió a 80°C y después se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se aclaró con EtOAc-MeOH (10:1, v/v) y el filtrado de color marrón claro se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón. El material bruto se cromatografió directamente sobre gel de sílice (100% de DCM cada vez mayor a 10% MeOH-DCM) que proporcionó el producto contaminado con dimetiloacetamida. Este material se purificó adicionalmente por RP-HPLC para el compuesto del título como una espuma blanca, MS m/e 559,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). El material racémico se separó en sus enantiómeros individuales usando las siguientes condiciones: Chiralpack OD, 80% heptanos: 20% de etanol; longitud de onda a 220 nM para proporcionar los dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 78B y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 78C.

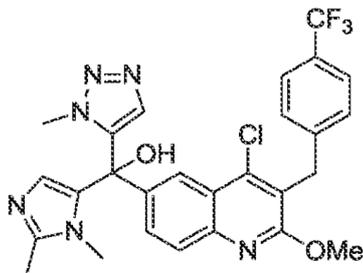
#### Ejemplo 79A

**(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetilotiazol-5-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**



A un matraz que contiene 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (500 mg, 116 mmol, Intermedio 47: etapa d) se añadió THF (15 ml) a temperatura ambiente lo que resultó en una mezcla homogénea incolora. La solución se enfrió a -70°C, manteniéndose homogénea y luego *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,45 ml, 1,13 mmol) se añadió gota a gota. El color de la solución se volvió color marrón oscuro. Después de 1 minuto, (2,4-dimetilotiazol-5-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona (275 mg, 1,24 mmol en 2 ml THF, Intermedio 48: etapa b) se introdujo y el color de la mezcla pasó de color marrón oscuro a verdoso a color anaranjado ligero todo dentro de 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a 0°C durante 45 minutos, en cuyo tiempo la reacción se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con EtOAc, 3 x 45 mL. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar una espuma de color naranja claro. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice (inicialmente utilizando 10% de CH<sub>3</sub>CN-tolueno luego cambiando a 80% Cl<sub>3</sub>CN-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. MS m/e 574,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 4,44 - 4,64 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). El Ejemplo 79A se separó en sus enantiómeros individuales usando las siguientes condiciones: Chiralpack OD, 80% de heptanos: 20% de etanol; longitud de onda = 242 nM para proporcionar los dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 79B y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 79C.

**Ejemplo 80A: (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1H-imidazol-5-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol**



#### Procedimiento A

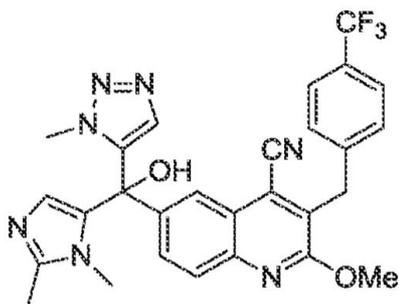
A un matraz que contiene 1-metilo-1H-1,2,3-triazol (400 NRG, 4,81 mmol, preparado de acuerdo con Sol. Int. PCT., 2008098104) se añadió THF (25 ml) y la solución incolora se enfrió a -50°C. Después, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,88 ml) gota a gota lo que proporcionó una solución marrón rojiza oscura. La mezcla se dejó calentar

gradualmente a 10 °C durante 30 minutos, luego una solución de (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metanona (750 mg 1,58 mmol, Intermedio 49: etapa b) en THF (5 ml) se introdujo a 10°C. La mezcla de reacción se volvió de color marrón oscuro y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, después se inactivó con solución acuosa NH<sub>4</sub>Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc-THF (~10:2, v/v) 5 x 50 mL. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar una espuma marrón. La cromatografía sobre gel de sílice (5% MeOH-DCM creciente a 10% MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. MS m/e 557,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). El material racémico se separó en sus enantiómeros individuales usando las siguientes condiciones: columna Chiralpack OD; 80% heptanos: 20% de etanol; longitud de onda = 242 nM para proporcionar los dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 80B y el segundo enantiómero eluyente fue Ejemplo 80C.

#### 15 Procedimiento B

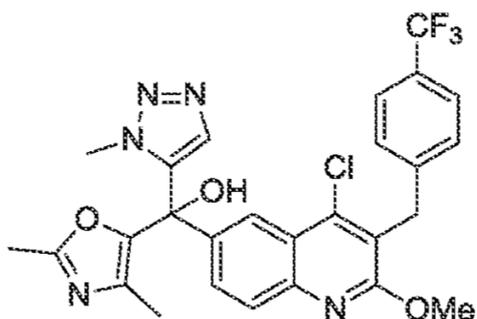
Una solución de 5-Bromo-1,2-dimetilo-1*H*-imidazol (10,6 g, 60,8 mmol) en THF (400 ml) se enfrió a -77°C. El mantenimiento de una temperatura de <-70°C, *n*-BuLi (27,7 ml, 72,0 mmol, 2,5 M en hexanos) durante 10 min. Después de 10 min, se añadió una solución de (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo (1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanona (20,0 g, 43,4 mmol, Intermedio 63) en THF (290 ml) durante 10 min manteniéndose una temperatura de <60°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C durante 1 h y después se inactivó con cloruro de amoníaco acuoso (500 ml, 13% en peso). Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (400 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se recogió en acetona (200 mL) y se dejó en agitación durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetona (20 ml). Después de secarse en un horno de vacío a 60°C se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 3H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H). (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol se resolvió en sus enantiómeros constituyentes por HPLC quiral [Chiralcel OD, fase móvil: 85% de heptano, 15% de etanol]. Después de la resolución, los enantiómeros individuales se cristalizaron a partir de acetona (7,5 mL/g) y se aislaron por filtración después de la adición de heptano (15 ml/g), el primer enantiómero de elución era Ejemplo 80B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H). El segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 80C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H).

#### 40 Ejemplo 81A: 6-((1,2-Dimetilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-carbonitrilo



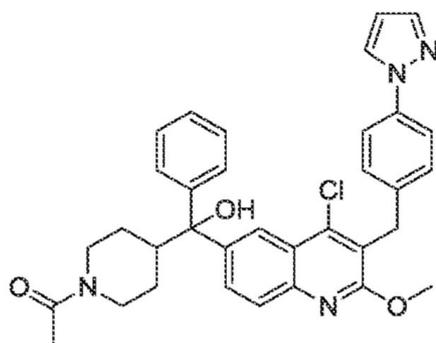
(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1,2-dimetilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (370 mg, 0,66 mmol, Ejemplo 80A), cianuro de cinc 147 mg, 1,26 mmol), X-phos (64,5 mg, 0,14 mmol), polvo de cinc (12 mg, 0,19 mmol) tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 98 mg, 0,11 mmol) se añadieron a un gran vial de microondas, después se añadió DMA (8 ml, desgasificada con argón) y el vial se selló y se evacuó. La mezcla se calentó a 125°C en una manta de calentamiento de aluminio (¿durante cuánto tiempo?). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras que está todavía caliente, se enjuagó con EtOAc-MeOH (10:1) y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón. El material crudo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS m/e 548,2 [M+H]. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d aparente, 8,1 Hz, 3H), 7,3-7,4 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). El material racémico se separó en sus enantiómeros individuales usando las siguientes condiciones: Chiralpak 1A columna SFC (5 u), 85% de hexano: 15% EtOH (que contiene 0,2% de Et<sub>3</sub>N) para proporcionar los dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue Ejemplo 81B y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 81C.

#### 65 Ejemplo 82: (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetiloxazol-5-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol



A un matraz que contiene 1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol (200 mg, 2,41 mmol, preparado de acuerdo con Sol. Int. PCT, 2008098104) se añadió THF (20 ml) y la solución incolora se enfrió a -40°C. Entonces, *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,0 ml, 2,5 mmol) se añadió gota a gota lo que proporcionó una solución viscosa marrón rojiza oscura. La mezcla se agitó a 30°C durante 35 minutos, a continuación, una solución homogénea de THF (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)encilo)quinolina-6-ilo)(2,4-dimetiloxazol-5-ilo)metanona (500 mg, 1,05 mmol, en 4 ml de THF, Intermedio 51: etapa b) se introdujo a 20°C. La mezcla de reacción se volvió de color marrón oscuro y luego se colocó en un baño de agua con hielo y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc: THF (10:2), 4 x 50 mL. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón. La cromatografía sobre gel de sílice (3% MeOH-DCM que se aumenta a 5% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido ámbar tenue. MS *m/e* 558,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1*H*), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1*H*), 7,54 - 7,47 (m, 3*H*), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2*H*), 7,14 (s, 1*H*), 4,35 (s, 2*H*), 4,10 (s, 3*H*), 4,03 (s, 1*H*), 3,92 (s, 3*H*), 2,40 (s, 3*H*), 1,54 (s, 3*H*).

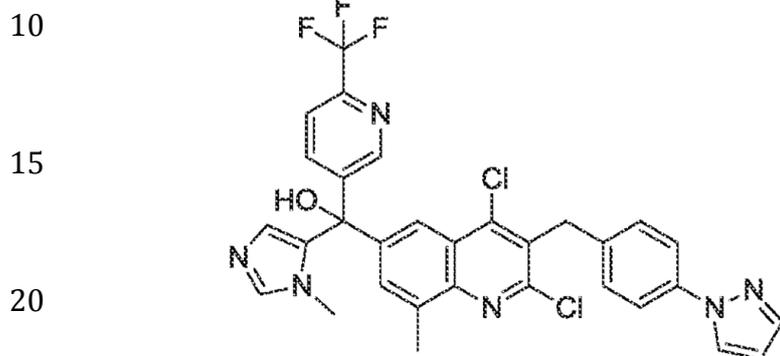
**Ejemplo 83A:** 1-(4-((3-(4-(1*H*-Pirazol-1-ilo)encilo)-4-cloro-2-metoxiquinolina-6-ilo)(hidroxi)(fenilo)metilo)piperidina-1-ilo)etanona



Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,208 ml, 0,333 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)encilo)-6-bromo-4-cloro-2-metoxiquinolina (150 mg, 0,350 mmol, Intermedio 16) en THF seco (3,5 ml) a -78°C. Después de 3 minutos, una solución de 1-(4-benzoilopiperidina-1-ilo)etanona (80,9 mg, 0,350 mmol, Intermedio 52) gota a gota se añadió en THF seco (3,5 ml). 0,5 mL adicional de THF seco se utilizó para cuantificar la transferencia. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a -78°C. y el matraz se colocó en un baño de agua helada. Después de 30 minutos, se añadió agua (5 ml). La mezcla bifásica se calentó a temperatura ambiente y después se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (40 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50% acetato-hexanos de etilo inicialmente, clasificándose a acetato de etilo al 100%) y luego por fase inversa de HPLC [5% acetonitrilo-agua (que contiene TFA al 0,05% v/v) inicialmente, clasificándose a 5% de agua (que contiene TFA al 0,05% v/v)-acetonitrilo] para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,31 - 8,25 (m, 1*H*), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1*H*), 7,80 - 7,72 (m, 1*H*), 7,71 - 7,61 (m, 2*H*), 7,59 - 7,47 (m, 4*H*), 7,39 - 7,29 (m, 4*H*), 7,27 - 7,19 (m, 1*H*), 6,46 - 6,40 (m, 1*H*), 4,76 - 4,62 (m, 1*H*), 4,31 (s, 2*H*), 4,05 (s, 3*H*), 3,83 (t, J=16,3 Hz, 1*H*), 3,17 - 3,00 (m, 1*H*), 2,83 - 2,71 (m, 1*H*), 2,66 - 2,53 (m, 1*H*), 2,06 (s, 3*H*), 1,75 - 1,29 (m, 4*H*), MS (ESI): masa calc. C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 580,2; *m/z* encontrado, 581,2 [M+H]<sup>+</sup>. Este racemato se separó por HPLC quiral (columna AD Chiralpak, 250 g, 50 min x 21 cm, etanol eluyente, 80 mL/minutos, 240 nm de longitud de onda) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 83B: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,29 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1*H*) 7,87 - 7,82 (m, 1*H*), 7,79 - 7,72 (m, 1*H*), 7,71 - 7,61 (2*H*), 7,59 - 7,48 (m, 4*H*), 7,38 - 7,29 (m, 4*H*), 7,26 - 7,18 (m, 1*H*), 6,46 - 6,39 (m, 1*H*), 4,75 - 4,61 (m, 1*H*), 4,31 (s, 2*H*), 4,05 (s, 3*H*), 3,81 (t, J = 16,2 Hz, 1*H*), 3,14 - 3,00 (m, 1*H*), 2,82 - 2,69 (m, 1*H*), 2,64 - 2,51 (m, 1*H*), 2,03 (s, 3*H*), 1,76 - 1,20 (m, 4*H*); MS (ESI): masa calc. C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 580,2; *m/z* encontrado, 581,2 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 83C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,29 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1*H*), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1*H*), 7,79 - 7,72 (m, 1*H*), 7,71 - 7,61 (m, 2*H*), 7,59 - 7,48 (m, 4*H*),

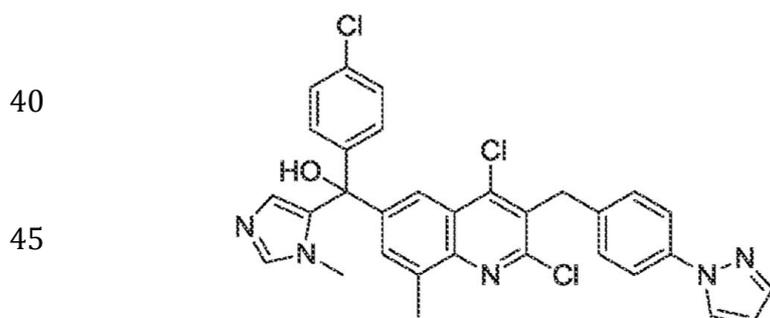
7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (nv 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,89 - 3,75 (m, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,75 - 1,28 (m, 4H); MS (ESI): masa calc. C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 580,2; m/z encontrado, 581,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 84**  
**(3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloro-8-metilquinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**



25 Una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metilquinolina (393 mg, 0,880 mmol, Intermedio 19: etapa a) y (1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (224 mg, 0,880 mmol, Intermedio 36: etapa c) en THF seco desgasificado (16 ml, THF se desgasificó con nitrógeno durante 1 h) se enfrió a -78°C y *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,5 ml, 0,8 mmol) se añadió durante 1,5 minutos, se continuó agitando a -78°C durante 10 minutos y el baño de hielo seco se substituyó con un baño de agua con hielo. La agitación se continuó durante 1 hora después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se añadió EtOAc y se separaron las capas y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida (5% de MeOH en diclorometano) produjo el compuesto del título sustancialmente puro. MS (ESI) 623,2.

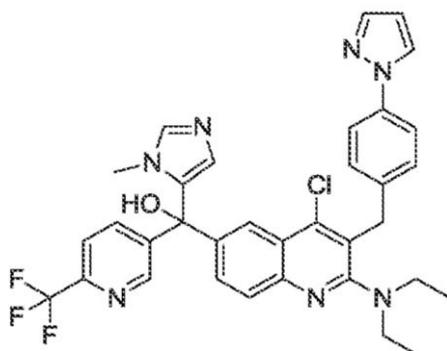
35 **Ejemplo 85: (3-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-2,4-dicloro-8-metilquinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol**



50 Una mezcla de 3-(4-(1H-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-2,4-dicloro-8-metilquinolina (393 mg, 0,880 mmol, Intermedio 19: etapa a) y (4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanona (194 mg 0,880 mmol, Intermedio 1: etapa b) en THF desgasificado seco (16 ml) se enfrió a -78°C y *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,5 ml, 0,8 mmol) se añadió durante 1,5 minutos. Se continuó agitando a -78°C durante 10 minutos y el baño de acetona de hielo seco se substituyó con un baño de agua con hielo. Se continuó la agitación durante 1 hora y la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se añadió EtOAc y se separaron las capas y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título sustancialmente puro. MS (ESI) 588,2.

60 **Ejemplo 86**

65 **(3-(4-(1H-pirazol-4-ilo)bencilo)-4-cloro-2-dietiloamino)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol**



5

10

15

20

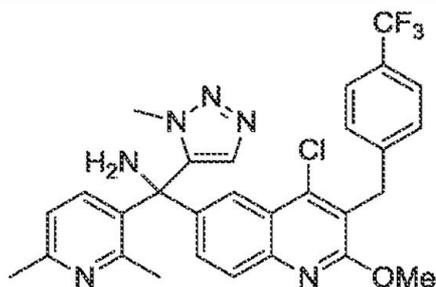
Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)bencilo)-6-bromo-4-cloro-*N,N*-dietilquinolina-2-amina (380 mg, 0,809 mmol, Intermedio 46) y (1-metilo 1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (206 mg, 0,809 mmol, Intermedio 36, paso c) y se evacuó y se rellenó con argón. Se añadió THF (13,5 ml), y la solución se enfrió en un baño de acetona con hielo seco durante 10 minutos. *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,506 ml, 0,809 mmol), se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y luego en un baño de agua con hielo durante 30 minutos. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 50-100% EtOAc-heptanos) para proporcionar el compuesto de título como una espuma blanca.

25

#### Ejemplo 87A

**(4-(Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metanamina**

30



35

40

45

Una mezcla de (S)-(4-cloro-2-metoxi-3-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo(2,6-dimetil-1piridina-3-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)acetato de metilo (646 1,06 mmol, Intermedio 55) y amoníaco en MeOH (3,3 mL, 23 mmol, 7,0 M) en un tubo de presión sellado se calentó a 65 °C durante 18 h, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice 40 g, 50-100% de EtOAc en heptanos, y 5-10% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 2,02 Hz, 1*H*), 7,82 (d, J = 9,09 Hz, 1*H*), 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 2*H*), 7,37 - 7,44 (m, 3*H*), 7,08 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 7,02 (s, 1*H*), 6,98 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 4,34 (s, 2*H*), 4,09 (s, 3*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,56 (s, 3*H*), 2,30 (s, 3*H*).

50

La purificación por HPLC quiral (Chiralcel OD, 100% MeOH) proporcionó dos enantiómeros puros. Ejemplo 87B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 2,02 Hz, 1*H*), 7,82 (d, J = 9,09 Hz, 1*H*), 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 2*H*), 7,37 - 7,44 (m, 3*H*), 7,07 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 7,02 (s, 1*H*), 6,98 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 4,34 (s, 2*H*), 4,09 (s, 3*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,56 (s, 3*H*), 2,52 (s, 2*H*), 2,29 (s, 3*H*); MS m/e 567,2 (M+H) y el Ejemplo 87C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 2,02 Hz, 1*H*), 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1*H*), 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 2*H*), 7,37 - 7,44 (m, 3*H*), 7,07 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 7,02 (s, 1*H*), 6,98 (d, J = 8,08 Hz, 1*H*), 4,34 (s, 2*H*), 4,09 (s, 3*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,56 (s, 3*H*), 2,53 (s, 2*H*), 2,29 (s, 3*H*); MS m/e 567,2 (M+H).

55

#### Ejemplo 88A

60

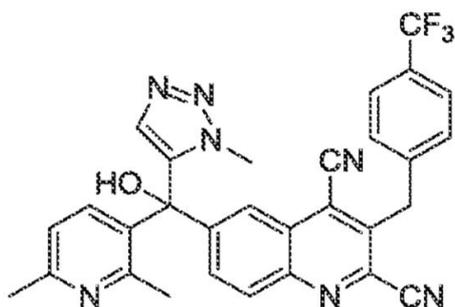
**6-((2,6-Dimetilpiridina-3-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-2,4-dicarbonitrilo**

65

5

10

15



20

25

Un tubo a presión que contiene (2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(2,6-dimetilpiridina-3-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (900 mg, 1,57 mmol, Intermedio 56), Pd<sub>2</sub>dha<sub>3</sub> (145 mg, 0,160 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-triiisopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)fosfina (X-Phos, 75 mg, 0,16 mmol), cianuro de cinc (98 mg, 0,83 mmol), y nanopolvo de cinc (18 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetiloacetamida (11 ml) se purgó con nitrógeno durante 8 min. y después se calentó a 94°C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y se añadieron EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/0,1% de TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,37 - 8,40 (m, 1H), 8,31 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); MS m/e 554,2 (M+H).

30

La sal de TFA anterior se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac). La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), se filtraron, se concentraron, y se purificaron por HPLC quiral (columna Chiralpak OD-H, 80% heptanos/20% EtOH) para dar dos enantiómeros puros.

35

Ejemplo 88B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (br. s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); MS m/e 554,1 (M+H) y

Ejemplo 88C: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 3H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,96 (br. s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); MS m/e 554,1 (M+H).

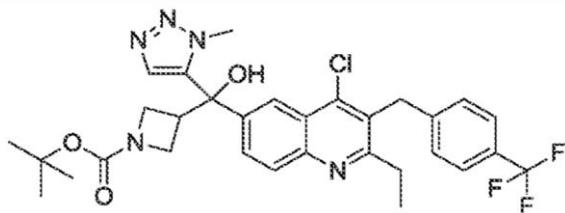
40

#### Ejemplo 89

**terc-Butilo 3-((4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo) azetidina-1-carboxilato**

45

50



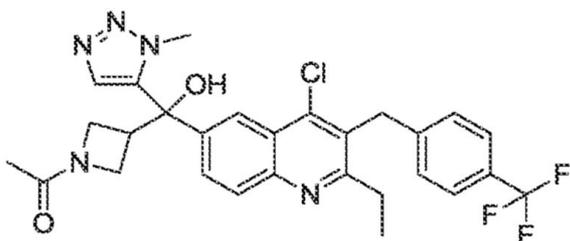
55

Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,746 mL, 1,87 mmol) gota a gota por una jeringa a una solución en agitación de 6-bromo-4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (0,800 g, 1,87 mmol, Intermedio 58: etapa c) en THF seco (18 ml) a -78°C. Después de 5 min, una solución de *tert*-butilo 3 (1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-carbonilo)azetidina-1-carboxilato (0,604 g, 2,27 mmol, Intermedio 59: etapa b) se añadió en THF seco (5 mL) gota a gota mediante una jeringa. Después de 5 min, el matraz se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar. Después de 5 min, el matraz se colocó en un baño de agua helada. Después de 20 min, el agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml) se añadieron. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y la solución seca se filtró. Se añadió célite (5 g) al filtrado y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con 30% de acetato-hexanos de etilo inicialmente, clasificándose a 80% de acetato-hexanos de etilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,37 (d, J = 2,0 Hz, H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 - 1,28 (3H), 1,71 - 1,63 (m, 1H); MS (ESI): masa calculada para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 615,2; m/z encontrado, 616,0 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 90A

1-(3-((4-cloro-2-etilo-3-(4-trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-ilo)etanona

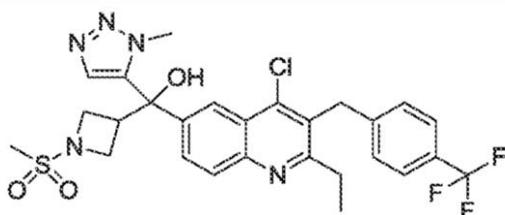


Se añadió ácido trifluoroacético (0,442 ml, 5,78 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de agitación helada *tert*-butilo 3-((4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-carboxilato de metilo (0,356 g, 0,578 mmol, Ejemplo 89) en diclorometano (2,9 ml). Después de 20 min, se retiró el matraz del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, diclorometano (15 mL) y solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) se añadieron en secuencia. La mezcla bifásica se agitó durante 10 min. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó con sulfato sódico. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en diclorometano (5,8 ml). El trietilamina (0,401 MNL, 2,89 mmol) y anhídrido acético (0,218 ml, 2,31 mmol) se añadieron en secuencia y la solución se calentó a 46°C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Diclorometano (50 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio se añadieron en secuencia. La mezcla bifásica se agitó durante 10 min. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y la solución seca se filtró. Se añadió célite (4 g) al filtrado y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con diclorometano inicialmente, clasificándose a 10% de metanol-diclorometano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla 3:1 de rotámeros de amida, \* indica isómero de rotámero menor) δ ppm 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 \* (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,48 \* (s, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,43 - 4,36 \* (m, 1H), 4,36 - 4,31 \* 1 H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 1,81 \* (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,35 - 1,26 (m, 3H); MS (ESI): masa calculada para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 557,2; m/z encontrado, 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

1-(3-((4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-ilo)etanona se purificó por SFC quiral [columna Chiracel OD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm, fase móvil: 60% de dióxido de carbono, 40% de etanol (que contiene 0,3% diisopropilammina)] para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluyente era Ejemplo 90a <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1,5:1 mezcla de rotámeros de amida, \* indica el rotámero menor) δ ppm 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 \* (d, J=22,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,81: Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 \* (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,18 \* (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,22 \* (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48 \* (s, 2H), 4,42 - 4,35 \* (m, 1H), 4,34 - 4,28 \* (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 4,04 - 3,98 \* (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 4H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 21:1), 1,83 (s, 3H), 1,76 \* (s, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 3H); MS (ESI): Masa calculada para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 557,2; m/z, 558,2 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 90c: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1,5: 1 mezcla de retenedores de amida, \* indica rotámero menor) δ ppm 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 \* (d, J = 21,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 \* (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 \* (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,51 \* (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48 \* (s, 2H), 4,41 - 4,36 \* (m, 1H), 4,35 - 4,31 \* (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 3H), 4,04 - 3,99 \* (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,62 - 3,56 \* (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,93 (app p J = 7,5 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,75 \* (s, 3H), 1,33 - 1,27 (m, 3H); EM (ESI): Masa calculada. para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 557,2: m/z encontrado, 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91A

(4-Cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo)(1-(metilosulfonilo)azetidina-3-ilo)metanol

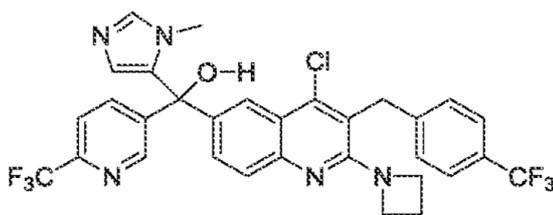


Se añadió ácido trifluoroacético (0,511 ml, 6,67 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de agitación helada de terc-butilo 3-((4-cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-triazol-5-metilo)azetidina-1-carboxilato (0,411 g, 0,667 mmol, Ejemplo 89) en diclorometano (3,3 ml). Después de 20 min. se retiró el matraz del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, diclorometano (15 ml) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) se añadieron en secuencia. La mezcla bifásica se agitó durante 10 min. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en diclorometano seco (6,1 mL). La solución resultante se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió trietilamina (0,257 mL, 1,85 mmol) y cloro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,924 mmol) se añadieron en secuencia. Después de 25 min, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua (25 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml). Se combinaron las capas orgánicas y la solución combinada se secó con sulfato de sodio. La solución seca se filtró. El celite (5 g) se añadió al filtrado y se eliminaron los disolventes por evaporación rotatoria para proporcionar un polvo que fluye libremente. El polvo se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con diclorometano inicialmente, clasificándose a 7% de metanol-diclorometano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, que no era puro. La purificación adicional por HPLC en fase inversa (H<sub>2</sub>O/acetonitrilo/TFA), seguido por reparto entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso para neutralizar cualesquier sales de amonio proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, 18,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 5H), 1,35 - 1,27 (m, 3H); MS (ESI) masa calc. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 593,1; m/z encontrado, 594,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(4-Cloro-2-etilo-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)(1-(metilosulfonilo)azetidina-3-ilo)metanol se purificó por SFC quiral (columna Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm, fase móvil: 75% dióxido de carbono. 25% de isopropanol) para dar dos enantiómeros. Los primeros enantiómeros eluyentes eran Ejemplo 91B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 3H); MS (ESI): masa calc. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 593,1; m/z encontrado, 594,0 [M+H]<sup>+</sup> y el segundo enantiómero eluyente era Ejemplo 9W: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,33 - 1,28 (m, 3H); MS (ESI): masa calculada. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 593,1; m/z, 594,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 92A

#### (2-(Azetidina-1-ilo)-4-cloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol



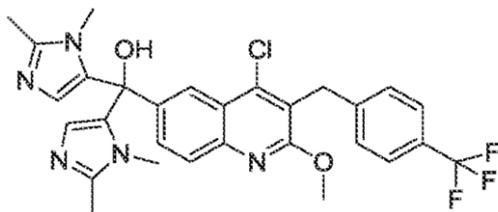
A una tubo sellado de 75 ml se añadió (2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol (2,50 g, 4,09 mmol, Intermedio 60), azetidina (0,83 ml, 12,3 mmol) y dimetilformamida (30 mL). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un baño de aceite de 100 °C. Después de calentarse durante la noche, el recipiente se enfrió y el contenido se transfirió a un embudo de separación con la dilución de acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución de amonio saturado acuoso y agua desionizada. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano que se incrementa a 10% ((2M de amoniaco en metanol) en diclorometano)) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calc. para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O, 631,16; m/z encontrado, 632,5 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, Cloroformo) δ 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,1 Hz, (H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,7 Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H).

Racémico de (2-(azetidina-1-ilo)-4-cloro-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol se purificó por SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5μm 250x20mm, fase móvil: 60% CO<sub>2</sub>, mezcla de 40% de MeOH/iPrOH 50/50 v/v) para proporcionar dos enantiómeros: Ejemplo 92B: MS (ESI): masa calc. para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O, 631,16; m/z encontrado, 632,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,31

(s, 2H), 4,13 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,24 (p, J = 7,5 Hz, 2H), y el Ejemplo 92C: MS (ESI): masa calculada. para  $C_{31}H_{24}ClF_5N_5O$ , 631,16; m/z encontrado, 632,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (4, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2 H), 4,13 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,24 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

### Ejemplo 93

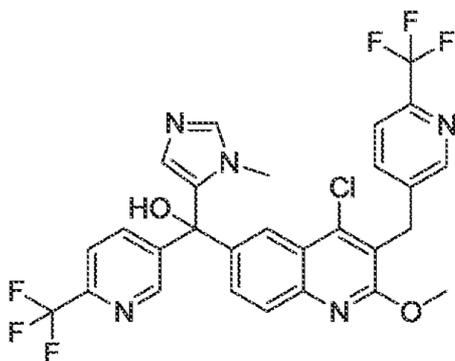
#### (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2-dimetilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol



Se añadió *n*-BuLi (2,66 M en hexanos, 0,963 ml, 2,56 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 5-bromo-1,2-dimetilo-1H-imidazol (470 mg, 2,68 mmol) en THF (7 ml) a  $\sim -70^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón. Después de agitarse durante otros 7 min, la suspensión se trató gota a gota durante 5 min con una solución de metilo de 4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-carboxilato (500 mg, 1,22 mmol, Intermedio 64) en THF (6 ml). La reacción se agitó en el baño de hielo seco/acetona durante otros 10 min, a continuación, se retiró del baño frío y se agitó durante 6 min, después se agitó en un baño de hielo durante 2 min, después se inactivó con 5 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,77 ml, 3,85 mmol) para dar una solución naranja. La reacción se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (d, J = 1,97 Hz 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,52 d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 4,90 (br. s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41 (s, 6H), 2,30 (s, 6H); MS m/e 570,2 (M+H).

### Ejemplo 94A

#### (4-Cloro-2-metoxi-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol



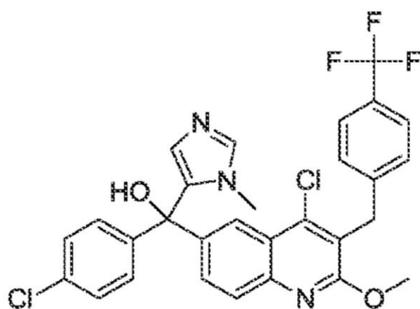
Se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,75 ml, 6,88 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metilo)quinolona (3,00 g, 6,95 mmol Intermedio 65: etapa c) en THF seco (35 ml) en un baño de acetona helada seca. Después de 1,5 min, una solución de 1-metilo-1H-imidazol-5-ilo(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanona (1,69 g, 6,61 mmol Intermedio 36: etapa c) en THF seco (25 ml) se añadió gota a gota mediante jeringa. 10 ml adicional de THF se utilizó para completar la adición cuantitativa, la mezcla de reacción se agitó durante 7 minutos en el baño de acetona helada seca, luego se coloca en un baño de agua helada. Después de 10 min, el baño de agua helada se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se repartió entre agua y DCM. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-5% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,3, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 6,2, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3L1). MS m/e 608,0 (M+H).

Ejemplo 94A se purificó por SFC quiral (Chiralpak AD, 75:25  $\text{CO}_2$ /etanol) para proporcionar dos enantiómeros puros. El primer enantiómero eluyente Ejemplo 94B:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 - 6,70 (m, 4H),

8,17 - 8,15 (m 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (ma, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). MS m/e 608,1 (M+H) y el segundo enantiómero eluyente Ejemplo 94C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 608,1 (M+H).

### Ejemplo 95

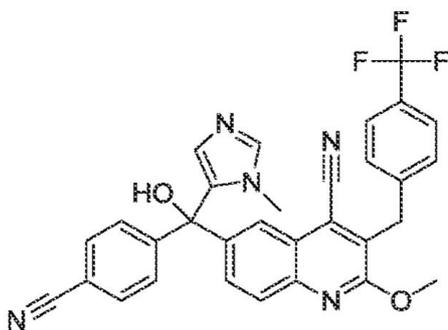
#### (4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol



Se añadió una solución de *n*-BuLi (25 M en hexanos, 4,6 ml, 11,5 mmol) gota a gota mediante una jeringa a una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina (5,0 g, 11,6 mmol, Intermedio 47: etapa d) en THF seco (5-8-ml) en un baño de acetona helada seca. Después de 1 min, una solución de (4-clorofenilo)(1-metilo, H-imidazol-5-ilo)metanona (2,6 g, 11,6 mmol, Intermedio 1: etapa b) en THF seco (58 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa de 10 ml adicionales de THF se utilizó para completar la adición cuantitativa. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en el baño de acetona helada seca luego se colocó en un baño de agua helada. Después de 10 minutos, se retiró el baño de agua helada y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se repartió entre agua y DCM. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-3% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 1H), 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), MS m/e 572,0 (M+H).

### Ejemplo 96

#### 6-((4-cianofenilo)(hidroxil)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-4-carbonitrilo



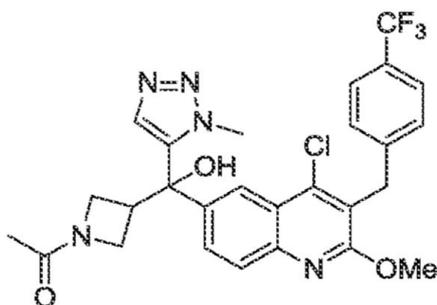
(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(4-clorofenilo)(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol (2,8 g, 4,9 mmol, Ejemplo 95), cianuro de cinc (1,7 g, 9,9 mmol), polvo de cinc (82,6 mg, 1,3 mmol), X-phos (457,8 mg, 1,0 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (457 mg, 0,5 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo. El matraz se evacuó y se relleno con nitrógeno. Dimetiloacetamida (34 ml) se roció con argón y se añadió a la mezcla. Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto y luego se selló el matraz y se aplicó bajo una presión positiva de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, y se enjuagó con un exceso de DCM. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-5% MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 -

8,15 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H).

Ejemplo 96A se purificó por SFC quiral (Chiralpak IC, 60:40 CO<sub>2</sub>/isopropanol (0,3% isopropilamina)) para proporcionar dos enantiómeros puros. El primer enantiómero eluyente Ejemplo 96B: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 6,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H) y el segundo enantiómero eluyente Ejemplo 96C: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H).

### Ejemplo 97A

#### 1-(3-((4-Cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(hidroxi)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metilo)azetidina-1-ilo)etanona



A un matraz que contiene azetidina-3-ilo(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)bencilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1H-1,2,3-triazol-5-ilo)metanol (140 mg, 0,27 mmol Intermedio 66: etapa d) se añadió diclorometano (8 ml) que dio una suspensión en la temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>3</sub>N (0,13 ml, 0,9 mmol), seguido de anhídrido acético (0,3 mL, 0,32 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió más Et<sub>3</sub>N (200 µL) junto con más cloruro de acetilo (25 µL) y la suspensión se calentó a 35°C durante 18 h. La reacción se inactivó con la adición de 1N NaOH (2 ml) y agua (5 ml). La porción acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5% MeOH-diclorometano) para dar el compuesto del título (88 mg) como un sólido blanquecino, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN, racemato) δ 8,25 (dd, J = 14,0, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 5,17 (s, 5H), 5,06 (s, 5H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 4H), 3,93 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 8,6 Hz., 1H), 3,65 - 3,48 (m, 5H). MS (ESI) 560,1 [M+H]<sup>+</sup>.

El material racémico se resolvió mediante SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm), Fase móvil: 70% CO<sub>2</sub>, 30% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>), produciendo el Ejemplo 97B: el primer enantiómero eluido y el Ejemplo 97C: el segundo enantiómero eluido.

### DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

#### Ensayo ThermoFluor®

ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima afinidades de unión de ligando mediante la medición del efecto de un ligando en la estabilidad térmica de proteínas (Pantoliano, M.W., Petrella, E.C., Kwasnoski, J.D., Lobanov, V.S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B.A., Lane, P., y Salemme, F.R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, y Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R., y Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor: *Biochemistry* 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas, y riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de unión en equilibrio ( $K_D$ ).

En un experimento ThermoFluor® donde se controla la estabilidad de proteínas a medida que la temperatura se aumenta de manera constante, un ligando de unión en equilibrio hace que el punto medio de una transición de despliegue ( $T_m$ ) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como un  $\Delta T_m$  es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden de rango de cualquiera de los valores de  $\Delta T_m$  en una sola concentración de compuesto o en términos de valores  $K_D$ , estimados a partir de curvas de respuesta de concentración.

#### Constructo de ensayo RORyt ThermoFluor®

Para el constructo de RORyt utilizado en el ensayo ThermoFluor®, la numeración para las secuencias de nucleótidos se basa en la secuencia de referencia para RORyt humana, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM\_001001523,1 (SEQ ID NO 1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican para el dominio de unión a ligando de tipo silvestre RORyt humana (RORyt LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de *E.coli* pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene un armazón interno N-terminal His-tag y un sitio de escisión de la proteasa TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) aguas arriba de la secuencia del inserto clonado. La secuencia de aminoácidos para el constructo RORyt utilizado en el ensayo de ThermoFluor® se muestra como SEQ ID NO: 4.

Los experimentos de ThermoFluor® se llevaron a cabo utilizando instrumentos de Janssen Research and Discovery, L.L.C. a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 1,8-ANS (Invitrogen) se utilizó como un colorante fluorescente. Soluciones de proteínas y compuestos se dispensan en microplacas negras de PCR de polipropileno de 384 pocillos (Abgene) y se revistieron de aceite de silicona (1  $\mu$ L, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

Las placas de ensayo con código de barras se cargan robóticamente en un bloque térmico de tipo PCR controlado termostáticamente y luego se calentaron a una velocidad de rampa típica de 1 °C/min para todos los experimentos. Se midió la fluorescencia por iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y se filtró a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; >6 OD de corte). La emisión de fluorescencia de toda la placa de 384 pocillos se detectó mediante la medición de intensidad de la luz utilizando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific), se filtró para detectar  $500 \pm 25$  nm, resultando en lecturas simultáneas e independientes de todos los pocillos 384. Las imágenes se recogieron a cada temperatura, y la suma de la intensidad de los píxeles en un área dada de la placa de ensayo se registró frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían RORyt sin compuestos, y las condiciones de ensayo eran de la siguiente manera:

0,065 mg/mL RORyt  
60 $\mu$ M 1,8-ANS  
100 mM, Hepes, pH 7,0  
10 mM de NaCl  
2,5 mM GSH  
0,002% Tween-20

Los compuestos de proyecto se dispusieron en una placa madre predosificada (Greiner Bio-one) en la que los compuestos se diluyen en serie en 100% de DMSO por 1:2 a partir de una alta concentración de 10 min sobre 12 columnas dentro de una serie (columna 12 es un pocillo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensan robóticamente directamente en placas de ensayo (1x = 46 nL) utilizando un instrumento de manipulación de líquido capilar Hummingbird (Digilab). Después de la dispensación de compuesto, se añadió la proteína y el colorante en tampón para alcanzar el volumen final de ensayo de 3  $\mu$ L, seguido de 1  $\mu$ L de aceite de silicona.

La afinidad de unión se estimó como se ha descrito previamente (Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R., y Todd, M.J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66) utilizando los siguientes parámetros termodinámicos de desplegamiento de la proteína:

Referencia RORyt  $T_m$ : 47.8°C  
 $\Delta H_{(T_m)} = 115$  kcal/mol  
 $\Delta C_{p(T_m)} = 3$  kcal/mol

#### DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CÉLULAS

Ensayo indicador de RORyt

Un ensayo indicador se utilizó para probar la actividad funcional de los compuestos moduladores de ROHyt en la activación transcripcional impulsada por RORyt LBD. Las células utilizadas en el ensayo se cotransfectaron con dos constructos. El primer constructo, pBIND-RORyt LED, contenía RORyt LBD humano de tipo silvestre fusionado al dominio de unión a ADN de la proteína GAL4. El segundo constructo, pGL4.31 (Promega Cat n° C935A), contenía múltiples elementos de ADN que responden a GAL4 aguas arriba de luciferasa de luciérnaga. Para generar un control de fondo, las células se cotransfectaron de manera similar con dos constructos, pero en el primer constructo del motivo de aminoácidos AF2 en el RORyt LBD se cambió de LYKELF (SEC ID NO: 5) a LFKELF (SEQ ID NO: 6). La mutación AF2 se ha demostrado que previene la unión de coactivador al RORyt LBD, evitando así la transcripción de la luciferasa de luciérnaga. El constructo mutante se denominó pBIND-RORyt-AF2.

Para los constructos RORyt utilizados en el ensayo de indicador, la numeración para las secuencias de nucleótidos también se basa en la secuencia de referencia para RORyt humana, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM\_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Para el constructo de RORyt LBD humana de tipo silvestre, pBIND-RORyt LBD, los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que se codifican para RORyt LBD humana de tipo silvestre se clonaron en los sitios de EcoRI y NotI en el vector pBIND (Promega cat. n° E245A). El vector pBIND contiene el dominio de unión GAL4 ADN (GAL4 DBD) y el gen de luciferasa de renilla bajo el control del promotor SV40. La expresión de luciferasa de renilla sirve como control para la eficiencia de transfección y la viabilidad celular. Para el constructo de control de fondo, pBIND-RORyt-AF2, el dominio AF2 de RORyt LBD se mutó utilizando el Quik Change II Site Directed Mutagenesis

## ES 2 632 269 T3

System (Stratagene Cat. n° 200519). La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de ROR $\gamma$ t LBD con el dominio de AF2 mutado se muestra como SEQ ID NO: 7. Las secuencias de aminoácidos para ROR $\gamma$ t LBD de tipo silvestre y ROR $\gamma$ t LBD con el dominio AF2 mutado se muestran como SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 9, respectivamente.

5 El ensayo de indicador se realizó mediante la transfección transitoria de las células HEK293T con 5  $\mu$ g de pBND-ROR $\gamma$ t LBD o pBIND-ROR $\gamma$ t LBD-AF2 y 5  $\mu$ g pGL4.31 (Promega Cat n° C935A) usando Fugene 6 (Invitrogen Cat n° E2691) a una proporción de ADN de 1:6: Fugene 6 en un matraz de T75 en el que las células eran al menos el 80% de confluencia. Veinticuatro horas después de transfección mayor, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo en DMEM libre de fenol-rojo que contienen FCS de lípidos reducidos al 5% y Pen/Strep. Seis  
10 horas después de la siembra, las células se trataron con compuestos durante 24 horas. Se eliminó el medio y las células se lisaron con 50  $\mu$ L 1x tampón de lisis Glo (Promega). Reactivo de Luciferasa Dual Glo (50  $\mu$ L/pocillo) se añadió a continuación y luminiscencia de luciferasa de luciérnaga se leyó en un Envision después de una incubación de diez minutos. Finalmente, el reactivo Stop and Glo (50  $\mu$ L/pocillo) se añadió y la luminiscencia de luciferasa de renilla se leyó en una Envision después de una incubación de diez minutos para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de ROR $\gamma$ t, se determinó la relación de luciérnaga a luciferasa de renilla y se representó frente a la concentración de compuesto. Los compuestos de agonistas aumentan la expresión luciferasa impulsada por ROR $\gamma$ t, y compuestos antagonistas o agonistas inversos disminuyen la expresión de luciferasa.

### 20 Ensayo Th17 humano

El ensayo Th17 humano examina el efecto de los compuestos moduladores de ROR $\gamma$ t sobre la producción de IL-17 por las células CD4<sup>+</sup> T en condiciones que favorecen la diferenciación de Th17. Las células CD4<sup>+</sup> T totales se aislaron de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando el kit de aislamiento II de células CD4<sup>+</sup> T, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se resuspendieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino, penicilina, estreptomycin, glutamato, y  $\beta$ -mercaptoethanol y se añadieron a placas de 96 pocillos a 1,5 x 10<sup>5</sup> por 100  $\mu$ l por pocillo. 50  $\mu$ L de compuesto a concentraciones valoradas en DMSO se añadieron en cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, después se añadió 50  $\mu$ L de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de los anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación eran: 3x10<sup>6</sup>/mL perlas anti-CD3/CD28 (preparadas usando el kit de células T de activación/expansión humana, Miltenyi Biotec), 10  $\mu$ g/mL anti-IL4, 10  $\mu$ g/IFN $\gamma$ , 10 ng/ml IL1 $\beta$ , 10 ng/ml IL23, 50 ng/ml IL6, 3 ng/mL TGF $\beta$  y 20 U/mL 1L2. Las células se cultivaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 3 días. Los sobrenadantes se recogieron y el IL-17 acumulado en el cultivo se midió mediante el uso de la placa de citoquina de MULTI-SPOT® siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 fue extrapolada de la curva estándar. Los CI<sub>50</sub> se determinaron por GraphPad.

Tabla 1

40

Número de ejemplo	Ensayo de ThermoFluor®, Kd $\mu$ M	Ensayo indicador ROR $\gamma$ t, CI <sub>50</sub> $\mu$ M	Ensayo indicador ROR $\gamma$ t, % de inhibición @ 6 $\mu$ M	Ensayo humano Th17, CI <sub>50</sub> $\mu$ M
1	0.018	0.35	72	0.59
2	0.017	0.05	70	ND
3	0.032	>6	30	ND
4	0.0077	~6	46	ND
5	0.011	0.057	117	0.066
6	0.015	~2	96	ND
7	0.04	>6	32	ND
8	0.043	0.068	103	0.079

65

ES 2 632 269 T3

9	0.00083	0.0065	85	0.085
10	0.099	2.3	77	ND
11	0.075	0.16	104	0.3
12	0.016	~7	77	ND
13	0.031	~1	70	ND
14	0.091	0.56	74	ND
15	0.0043	0.013	104	0.024
16	0.0066	0.038	104	0.054
17	0.31	0.38	96	1.2
18	0.0045	>6	41	ND
19	0.0027	6.6	57	ND
20A	0.0038	0.026	101	0.015
20B	0.0014	0.047	100	0.039
20C	0.0053	0.06	102	0.069
21	0.0061	0.036	103	ND
22	0.0028	0.091	96	0.016
23	0.004	0.014	95	0.15
24	0.75	>6	35	ND
25	0.44	0.33	87	0.38
26	0.22	0.48	85	ND
27	0.085	0.29	97	0.3

ES 2 632 269 T3

28A	0.053	0.18	100	0.2
28B	1.6	1.1	90	ND
28C	0.0058	0.087	97	0.066
29A	0.0048	0.091	96	ND
29B	0.093	0.13	102	0.19
29C	0.0049	0.081	97	0.09
30	0.0022	0.025	98	0.063
31	0.064	0.19	103	0.28
32	0.033	0.11	103	1.8
33A	0.043	0.19	101	0.14
33B	0.81	0.67, ~4	87	ND
33C	0.02	0.073	99	0.067
34	0.25	0.46	101	1.8
35A	0.008	0.16	97	0.3
35B	0.07	0.17	99	0.074
35C	0.005	0.089	97	0.051
36A	0.04	0.18	98	0.1
36B	0.4	0.74	62	ND
36C	0.011	0.1	101	0.066
37A	0.0078	0.028	100	0.12
37B	0.044	0.16	99	0.11

ES 2 632 269 T3

37C	0.0035	0.11	102	0.15
38	0.0039	~0.007	93	ND
39	0.021	0.057	97	ND
40	0.02	0.31	90	0.25
41	0.029	0.12	107	0.2
42	0.36	0.18	96	ND
43	0.049	0.059	112	0.089
44	0.015	0.057	96	0.082
45	0.068	0.13	103	0.1
46	0.022	0.052	89	ND
47	0.14	0.17	102	0.18
48	0.01	0.058	100	0.04
49	0.33	1.8	77	ND
50	0.32	>6	71	ND
51	1.1	1.9	98	ND
52	1.9	>6	34	ND
53	0.037	0.046	101	ND
54A	ND	ND	ND	ND
54B	0.84	2	86	ND
54C	0.023	0.098	93	0.057
55A	7.6	1.7	94	ND

ES 2 632 269 T3

55B	>81	2.4	85	ND
55C	3.5	3.2	92	ND
56	0.00029	0.012	102	ND
57	0.0084	0.057	100	ND
58A	ND	ND	ND	ND
58B	0.014	0.055	103	0.1
58C	0.27	0.66	109	ND
59A	ND	ND	ND	ND
59B	0.0044	0.14	106	0.098
59C	0.22	0.57	108	ND
60A	0.018	0.069	102	ND
60B	0.033	0.059	107	0.17
60C	0.02	0.046	100	0.16
61	0.005	0.0066, <0.002	91	0.0042
62A	0.0095	0.098	97	ND
62B	0.033	0.13	99	0.1
62C	0.0015	0.12	102	0.064
63A	0.037	0.11	90	ND
63B	0.35	0.77	88	ND
63C	0.0062	0.14	94	0.038
64A	0.063	0.033	99	ND

ES 2 632 269 T3

64B	0.45	0.56	101	ND
64C	0.016	0.096, ~0.5	94	0.086
65A	ND	ND	ND	ND
65B	0.14	0.13	101	0.22
65C	0.0042	0.046	100	0.045
66A	ND	ND	ND	ND
66B	0.27	0.42	95	1.1
66C	0.0079	0.029	101	0.04
67A	0.018	0.044	115	ND
67B	0.0063	0.035	101	0.01
67C	0.057	0.12	101	0.1
68A	0.0083	0.21	99	ND
68B	0.0021	~0.05	96	0.01
68C	0.03	0.21	100	0.2
69	0.05	0.17	103	ND
70A	ND	ND	ND	ND
70B	1.1	1	101	ND
70C	16	1.6	85	ND
71A	ND	0.11	97	ND
71B	0.0016	0.011	105	0.011
71C	0.13	0.26	103	0.3

ES 2 632 269 T3

72A	ND	ND	ND	ND
72B	0.00071	0.031	99	0.025
72C	0.0071	0.047	100	0.055
73A	ND	ND	ND	ND
73B	0.0045	0.046	97	0.02
73C	0.034	0.31	99	0.13
74A	ND	ND	ND	ND
74B	1.3	0.17	95	0.091
74C	21	0.93	90	ND
75A	ND	ND	ND	ND
75B	8.6	>6	39	ND
75C	0.15	0.18	90	0.14
76A	ND	ND	ND	ND
76B	0.076	0.12	102	ND
76C	0.015	0.045	101	0.033
77A	0.0011	0.032, ~0.008	103	ND
77B	0.32	0.25	98	0.36
77C	0.00014	0.0075, ~0.003	100	0.0021
78A	0.00052	0.011	97	ND
78B	0.12	0.15	94	ND
78C	0.00028	0.0017	99	0.004

ES 2 632 269 T3

79A	ND	ND	ND	ND
79B	0.057	0.038	99	0.052
79C	0.000024	0.0025	94	0.0015
80A	0.00014	0.011	103	ND
80B	0.00011	0.0030, ~0.004	92	0.05
80C	0.000026	0.0048, ~0.08	93	0.002
81A	0.00012	0.0021	104	ND
81B	0.00005	0.0020, ~0.0002	104	0.0022
81C	0.00012	0.0050, ~0.0001	103	0.002
82	0.00063	0.0066	94	ND
83A	0.012	0.039	104	ND
83B	0.0047	0.024, ~0.07	100	0.016
83C	0.077	0.14	103	0.12
84	ND	ND	ND	ND
85	0.085	0.29	97	0.3
86	ND	ND	ND	ND
87A	ND	ND	ND	ND
87B	2.3	0.85	95	ND
87C	0.0013	0.012	99	0.0045

ES 2 632 269 T3

88A	ND	ND	ND	ND
88B	0.029	0.14	96	ND
88C	0.00004	0.0088	95	0.0028
89	0.00077	0.021	102	ND
90A	0.00044	0.011	98	ND
90B	0.00056	~0.004	98	0.012
90C	0.00032	0.0054	98	0.0061
91A	0.00025	0.0022	100	ND
91B	0.0061	0.029	97	0.022
91C	0.00023	~0.006	102	0.0025
92A	0.0025	0.029	100	ND
92B	0.012	0.1	96	0.034
92C	0.0014	0.017	97	0.0086
93	0.000017	0.16	87	0.01
94A	0.012	0.069	98	ND
94B	0.098	0.21	96	1.9
94C	0.0065	0.16	95	0.048
95	0.018	0.16	99	ND
96A	0.0019	0.0078	99	ND
96B	0.048	0.16	97	0.05
96C	0.0022	0.018	97	0.0045

5

10

97A	0.0014	0.0042	100	0.0014
97B	0.0014	0.0059	98	0.0034
97C	0.00064	~0.004	99	0.015

15

Todos los datos mostrados en la Tabla 1 es el valor de un punto de datos o el promedio de más de un punto de datos. En los casos en que se muestra más de un valor en una celda de la tabla, los valores con los calificadores tales como ~, > o < que se muestra en el lado derecho de la celda de la tabla no se pudieron incluir en el cálculo de promedio para el valor mostrado en el lado izquierdo de la celda de la tabla.

20

ND - no hay datos

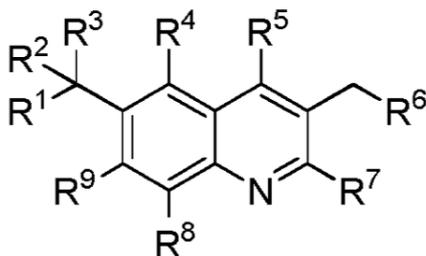
25

Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

30

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de Fórmula I en la que:



Fórmula I

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; en el que dicho piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, y F; y en donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dicho tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, y C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

R<sup>2</sup> es triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, azetidina-3-ilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC<sub>(1-3)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, o imidazolilo; en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, -CN, F, y Cl; y dichos piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo, y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, o C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, alquilo Cl, y C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con C<sub>(1-2)</sub>alquilo; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H o F;

R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-4)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

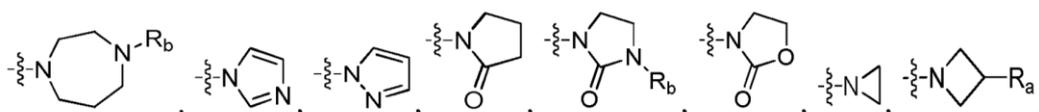
R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; donde dichos pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo o están opcionalmente sustituidos con Cl, F, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, -CN, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(3-4)</sub>cicloalquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCO<sub>(1-2)</sub>alquilo, COC<sub>(1-2)</sub>alquilo, SCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en el que la selección de cada sustituyente opcional es independiente; y en donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHC<sub>(2-3)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, o pirimidinilo; en el que dichos fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y;

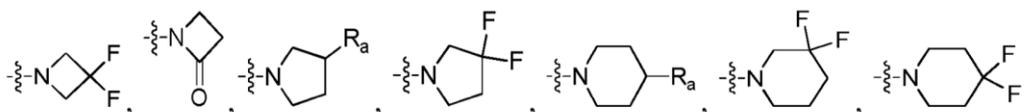
A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

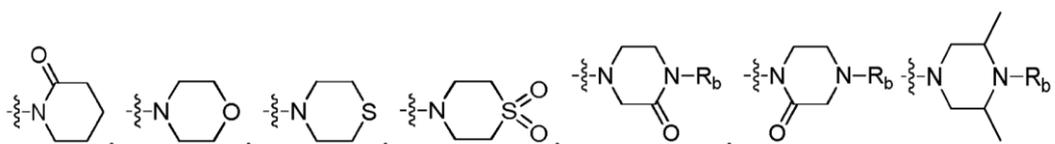
5



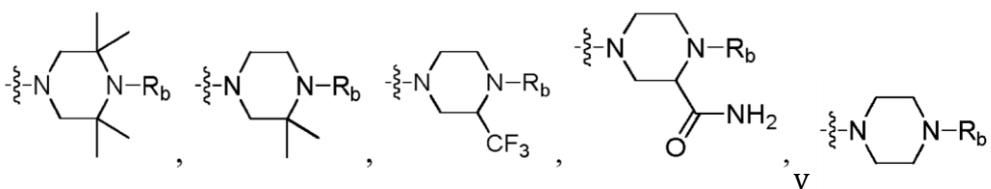
10



15



20



25

$R_a$  es H,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $CH_2OH$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2CH_3$ , o  $OH$ ;

$R_b$  es H,  $CO_2C(CH_3)$ ,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $C(O)C_{(1-4)}$ alquilo,  $SO_2C_{(1-4)}$ alquilo,  $CH_2CH_2CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2$ -ciclopropilo, fenilo,  $CH_2$ -fenilo, o  $C_{(3-6)}$ cicloalquilo;

30

$R^8$  es H, alquilo  $C_{(1-3)}$ alquilo,  $OC_{(1-3)}$ ,  $CF_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $-CN$ , o  $F$ ;

$R^9$  es H o  $F$ ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

siempre que (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometilo)benzilo)quinolina-6-ilo)bis(1,2,5-trimetilo-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol, N-(2-((3-(4-(1-*H*-pirazol-1-ilo)benzilo)-6-((4-clorofenilo)(hidroxi)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)-4-hidroxiquinolina-2-ilo)oxi)etilo)acetamida y (3-(4-(1*H*-pirazol-1-ilo)benzilo)-4-cloro-2-(4-metilopiperazina-1-ilo)quinolina-6-ilo)(1-metilo-1*H*-imidazol-5-ilo)(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)metanol están excluidos de la reivindicación.

35

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que:

40

$R^1$  es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, pirazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, quinolinilo o están opcionalmente sustituidos con  $C(O)C_{(1-4)}$ alquilo,  $C(O)NH_2$ ,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $CH_2CF$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $N(C_{(1-4)}$ alquilo) $_2$ ,  $(CH_2)_3OCH_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ alquilo,  $OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{(1-4)}$ alquilo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ , o  $OCH_2OCH_3$ ; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $Cl$ ,  $C_{(1-2)}$ alquilo,  $SCH_3$ ,  $OC_{(1-2)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $-CN$ , y  $F$ ; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}$ alquilo,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-2)}$ alquilo; y dichos piridilo y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-4)}$ alquilo;

50

$R^2$  es 1-metilo triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilo sulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-*H*-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo,  $NC_{(1-3)}$ alquilo-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazolilo o 1- $C_{(1-2)}$ alquilo imidazolilo; en el que dicho 1- $C_{(1-2)}$ alquilo imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $C_{(1-2)}$ alquilo,  $SCH$ ,  $OC_{(1-2)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $-CN$ ,  $F$ , y  $Cl$ ; y dicho piridilo y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}$ alquilo,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-2)}$ alquilo; y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $-CN$ ,  $OC_{(1-2)}$ alquilo,  $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ , y  $C_{(1-2)}$ alquilo; y dicho 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $CH_3$  adicionales;

60

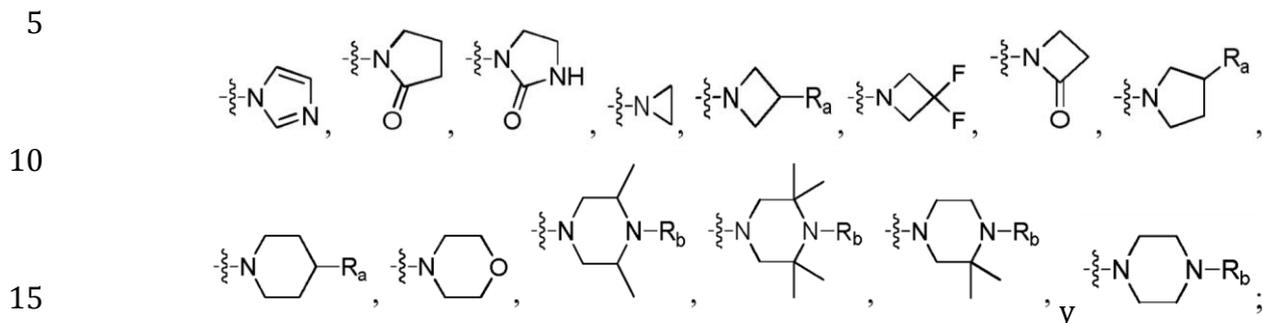
$R^6$  es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con  $OCF_3$ ,  $SO_2C_{(1-4)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $C_{(3-4)}$ cicloalquilo,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $N(CH_3)_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON(CH_3)_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-CN$ ,  $CO_2H$ ,  $OH$ ,  $CH_2OH$ ,  $NHCO_{(1-2)}$ alquilo,  $COC_{(1-2)}$ alquilo, o  $SCH_3$ ;

65

$R^7$  es H,  $Cl$ ,  $-CN$ ,  $C_{(1-4)}$ alquilo,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ ,  $CH_2NA^1A^2$ ,  $CH_2OC_{(2-3)}$ alquilo,  $NA^1A^2$ ,  $NA^1A^2$ ,  $C(O)NA^1A^2$ ,  $N(CH)C_{(2-4)}$ alquilo,  $NA^1A^2$ ,  $OC_{(2-4)}$ alquilo,  $NA^1A^2$ ,  $OC_{(1-4)}$ alquilo,  $OCH_2$ -(1-metilo)-imidazol-2-ilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo  $CH_3$ ;

$A^1$  es H o alquilo  $C_{(1-4)}$ ;

A<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



20

R<sub>a</sub> es H, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, F o OH;  
 R<sub>b</sub> es H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-fenilo, o C<sub>(3-6)</sub>cicloalquilo;  
 R<sup>b</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, o F;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que:

30 R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(C<sub>(1-4)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

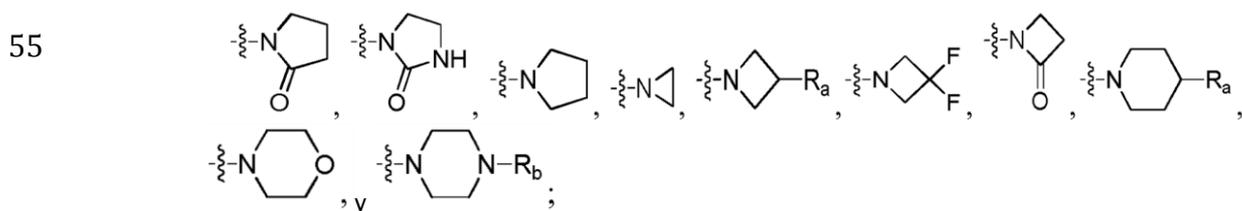
35 R<sup>2</sup> es 1-metilo triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, 1-metilo pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilosulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, 1-(3-metoxipropilo)imidazolilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo; en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub> adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de SCH<sub>3</sub>, y Cl; y dicho piridilo y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, y CH<sub>3</sub>; y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH<sub>3</sub>; y dicho 1-metilo pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales;

40 R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo, piridazilo, o pirazinilo; en el que dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, Cl, F, -CN, CO<sub>2</sub>H, OH, CH<sub>2</sub>OH, NHCOCH<sub>3</sub>, o COCH<sub>3</sub>;

45 R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OC<sub>(1-4)</sub>alquiloCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(2-4)</sub>alquiloNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, imidazolilo, furilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo; en el que dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo CH<sub>3</sub>;

50 A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOH, C(O)C<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OC<sub>(1-4)</sub>alquilo; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



60 R<sub>a</sub> es H, F, OC<sub>(1-4)</sub>alquilo, o OH;  
 R<sub>b</sub> es C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C(O)CH<sub>3</sub>, o fenilo;-  
 y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que:

R<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en el que dicho piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es 1-metilo-1,2,3-triazolilo, piridilo, piridilo-N-óxido, pirazol-4-ilo 1-metilo, pirimidina-5-ilo, piridazilo, pirazina-2-ilo, isoxazolilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, N-acetilo piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC<sub>(1-2)</sub>alquilo-piperidinilo, tiazol-5-ilo, 1-(3-metoxipropilo)-imidazol-5-ilo, o 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo; en el que dicho 1-C<sub>(1-2)</sub>alquilo imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos de CH<sub>3</sub> adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de SCH<sub>3</sub>, y Cl; y dicho piridilo y piridilo-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH<sub>2</sub>, -CN, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, y CH<sub>3</sub>; y dicho tiazol-5-ilo, y dicho isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH<sub>3</sub>; y dicho 1-metilo pirazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH<sub>3</sub> adicionales;

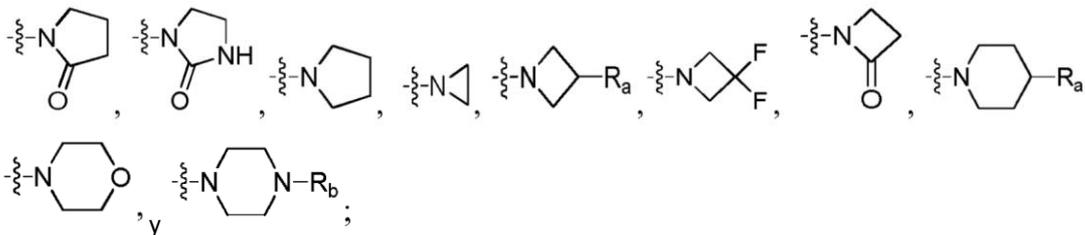
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, SCH, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, OH, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>(1-2)</sub>alquilo), N(C<sub>(1-2)</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dichos piridilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, o CN;

R<sup>7</sup> es H, Cl, -CN, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OC<sub>(1-3)</sub>alquilo, OCH<sub>2</sub>-(1-metilo)-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, o pirimidina-5-ilo; donde dichos imidazolilo o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo de CH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es H, o C<sub>(1-4)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es H, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOC<sub>(1-4)</sub>alquilo, C<sub>(1-4)</sub>alquiloOH, C(O)C<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>a</sub> es H, F, OCH<sub>3</sub>, o OH;

R<sub>b</sub> es CH<sub>3</sub>, o fenilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

R<sup>1</sup> es imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrahidropirano, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, u oxazolilo; en el que dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo, y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo 1-metilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, N-acetilo-azetidina-3-ilo, N-metilsulfonilo-azetidina-3-ilo, N-Boc-azetidina-3-ilo, imidazol-5-ilo 1,2-dimetilo o imidazol-5-ilo 1-metilo;

R<sup>3</sup> es OH, o NH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H;

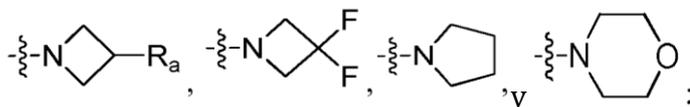
R<sup>5</sup> es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OH, N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en el que dichos piridilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F o CN;

R<sup>7</sup> es Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>(1-4)</sub>alquilo, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 1-metilo imidazol-2-ilo, 1-metilo pirazol-4-ilo, o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



$R_3$  es OH, OCH<sub>3</sub>, F, o H;  
 $R^9$  es H; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

6. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que:

$R^1$  es imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, u oxazolilo; en el que dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo, y fenilo están opcionalmente sustituidos con C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, -CN, OCH<sub>3</sub>, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente entre Cl, OCH<sub>3</sub>, y CH<sub>3</sub>; y en

10

donde dicho triazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH<sub>3</sub>;

$R^2$  es 1-metilo-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo 1-metilo, tiazol-5-ilo, N-acetilo-piperidina-4-ilo, 1,2-

dimetilo imidazol-5-ilo o 1-metilo imidazol-5-ilo;

$R^3$  es OH;

$R^5$  es H, Cl, -CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub>;

15

$R^6$  es fenilo, tiofen-2-ilo, benzotiofen-2-ilo; en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub> o CN;

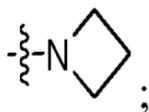
$R^7$  es Cl, -CN, CH<sub>3</sub>, NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, o OC<sub>(1-2)</sub>alquilo;

A<sup>1</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo;

20

A<sup>2</sup> es C<sub>(1-2)</sub>alquilo, o OCH<sub>3</sub>; o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo que

es:



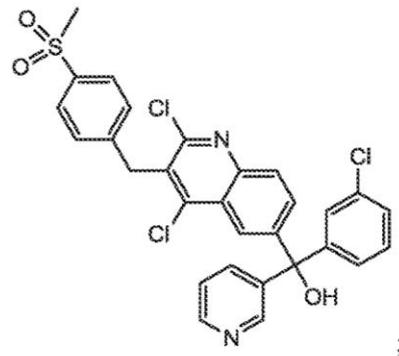
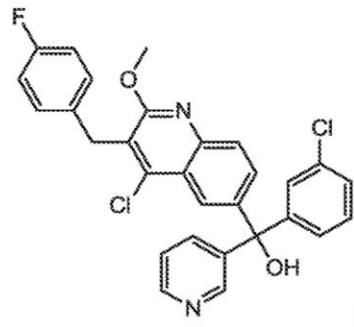
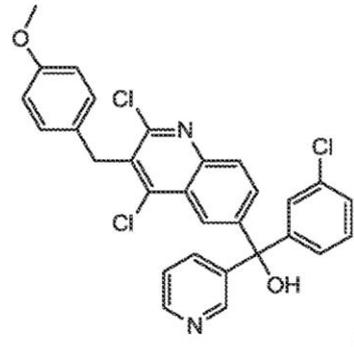
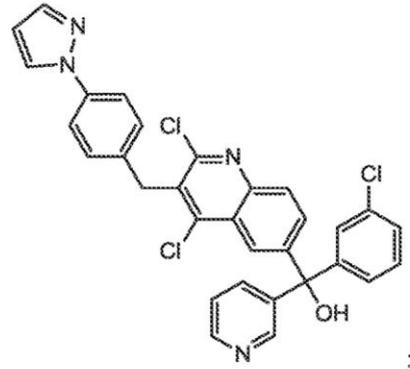
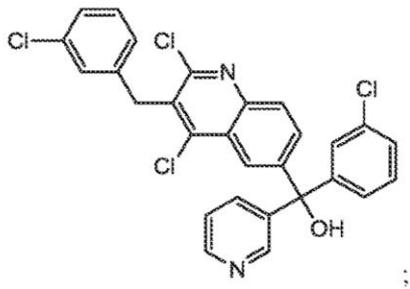
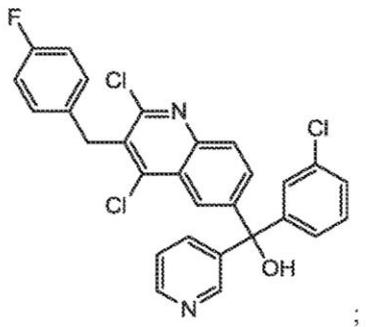
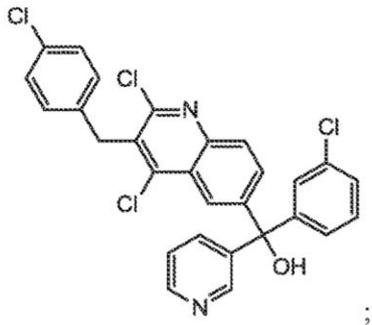
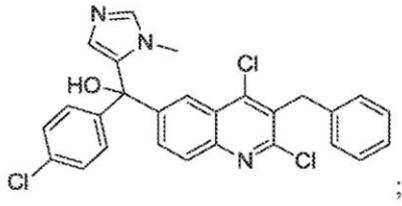
25

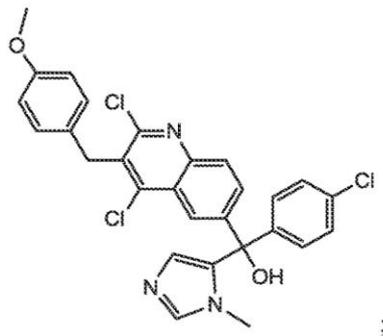
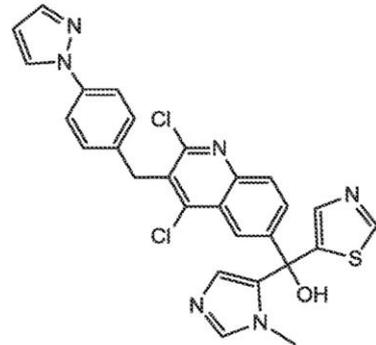
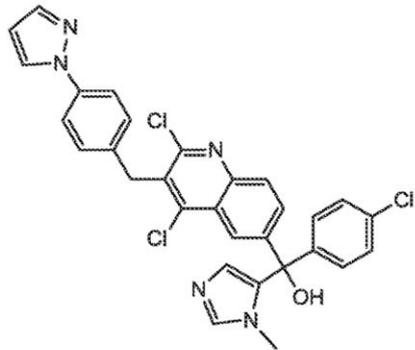
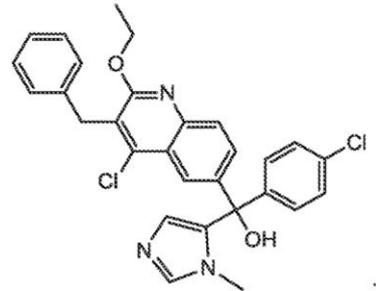
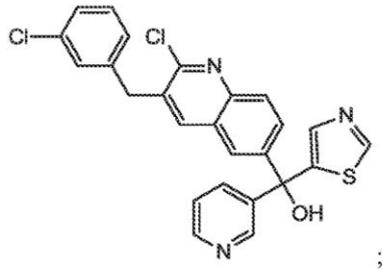
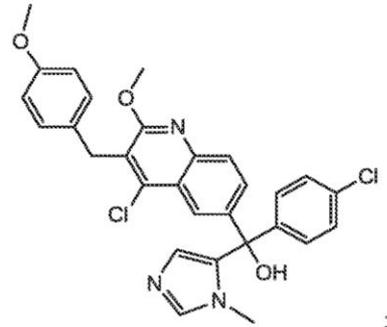
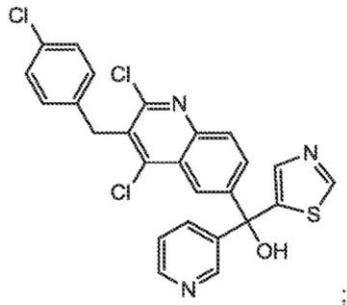
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

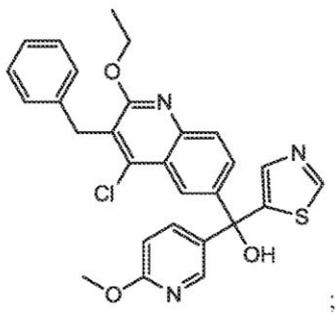
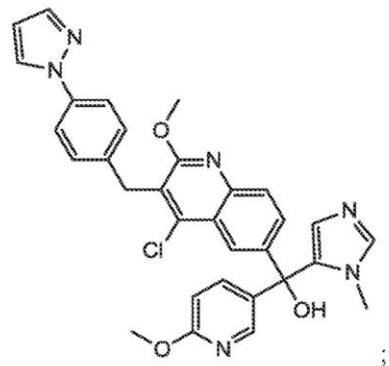
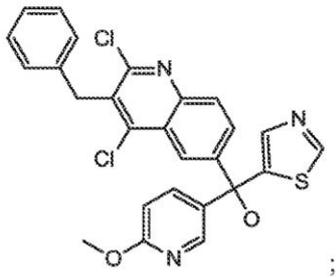
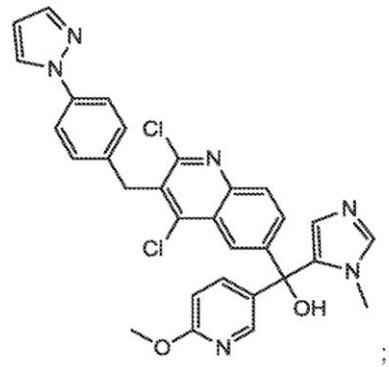
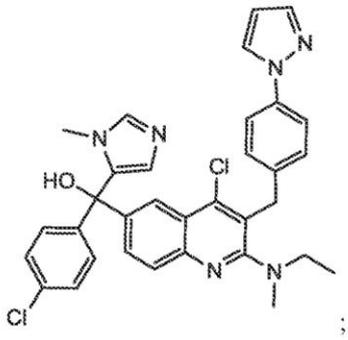
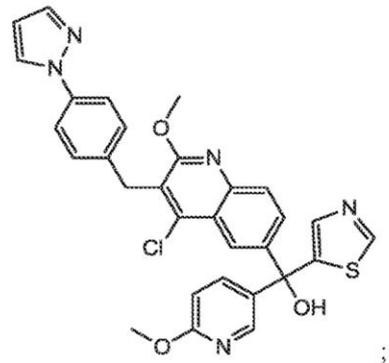
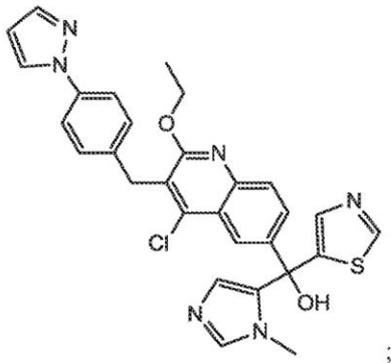
30

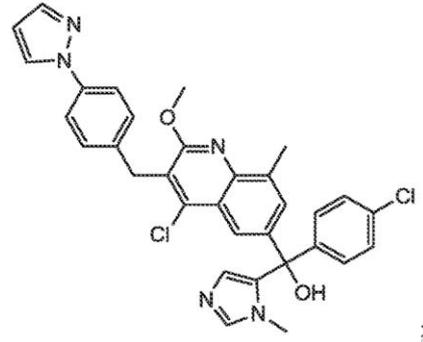
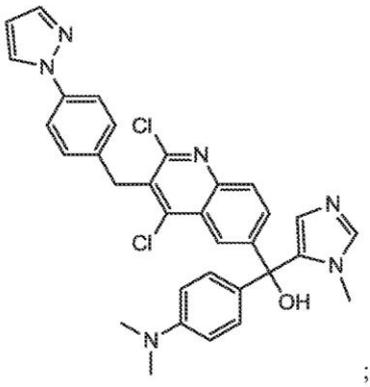
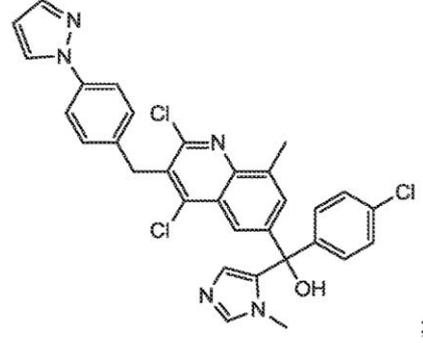
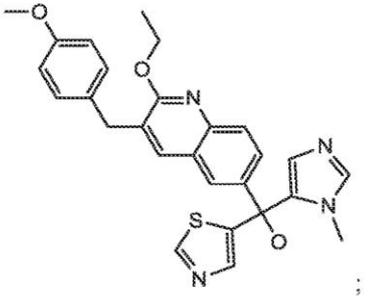
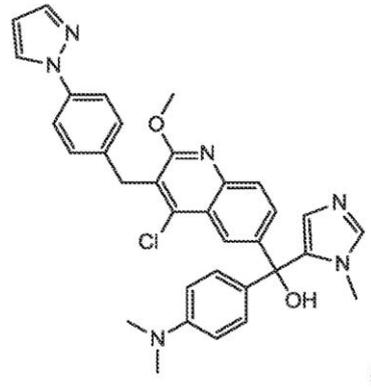
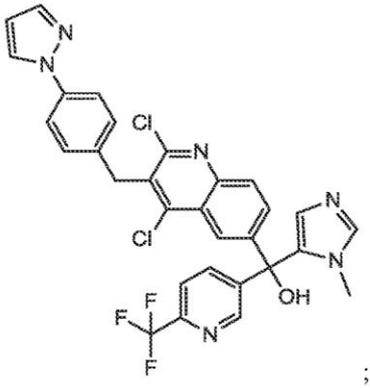
7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

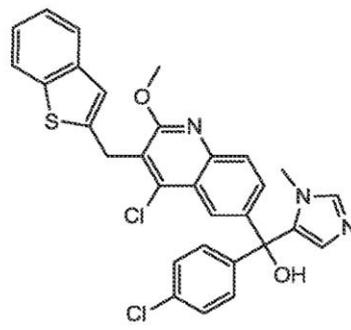
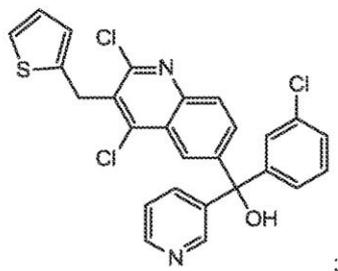
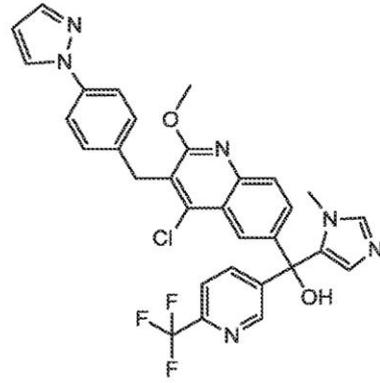
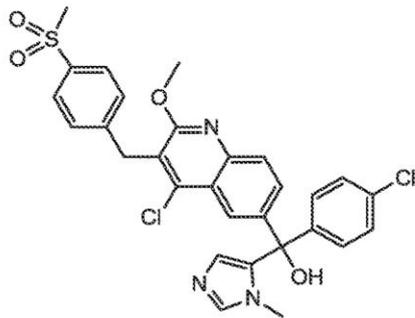
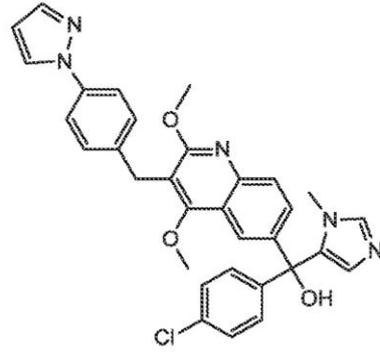
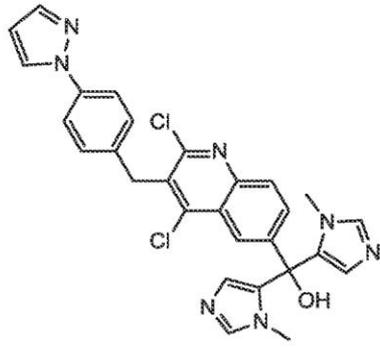
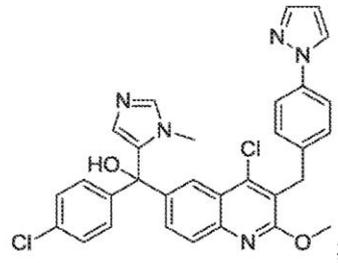
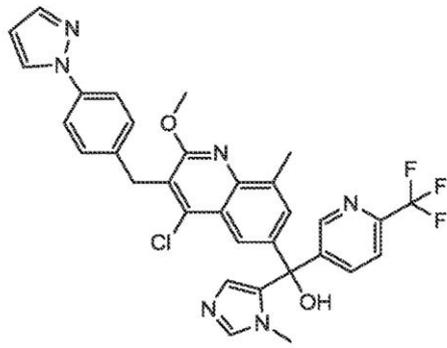
35

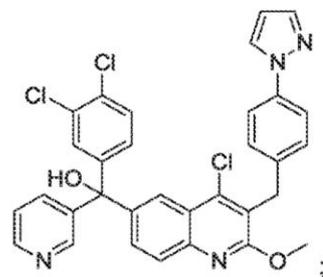
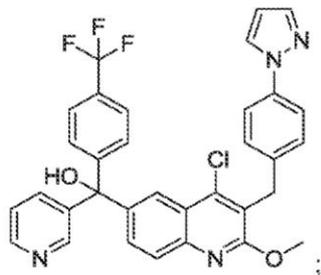
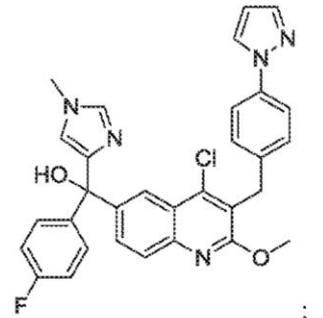
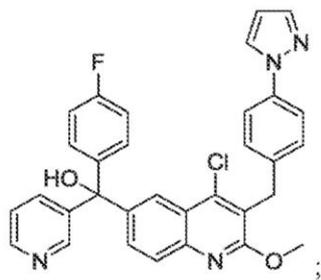
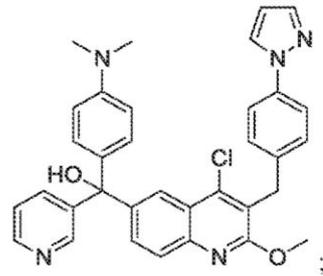
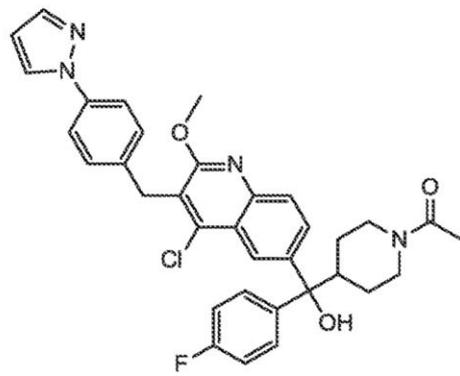
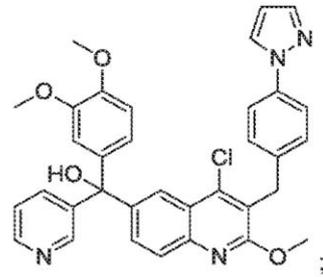
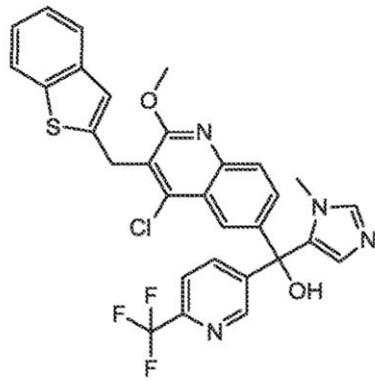




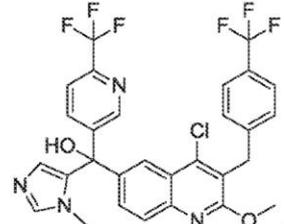
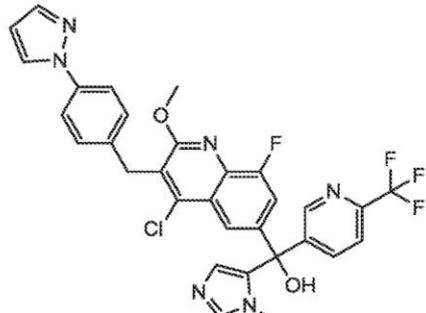
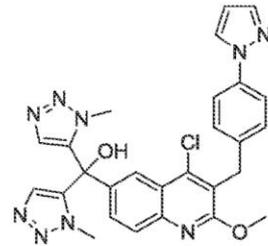
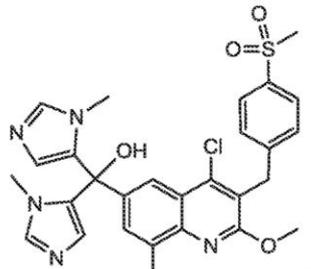
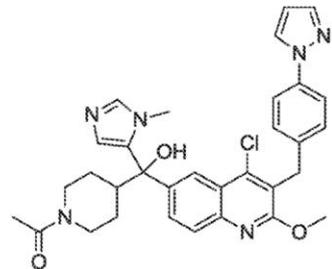
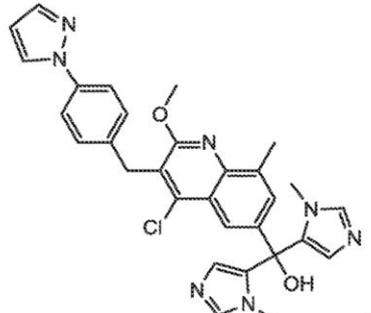
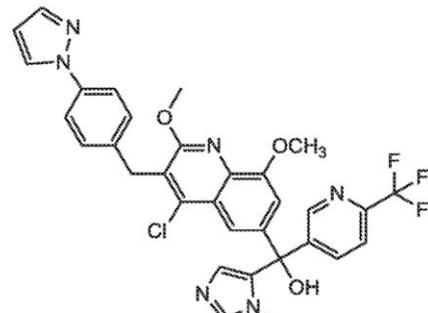
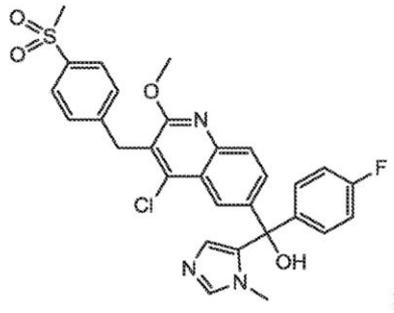


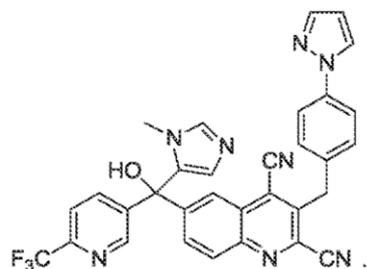
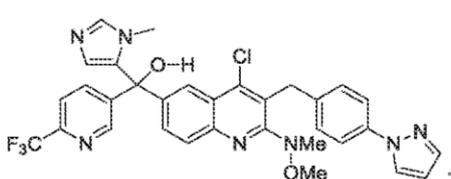
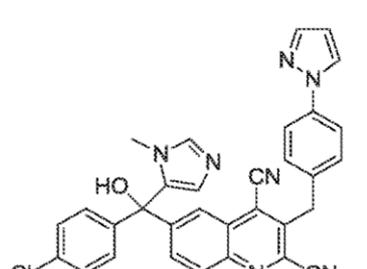
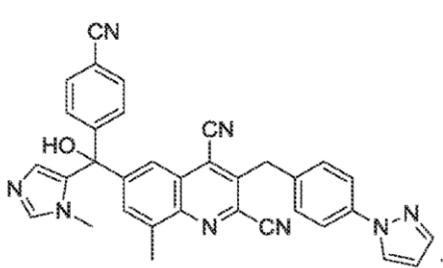
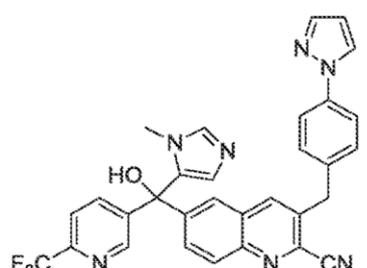
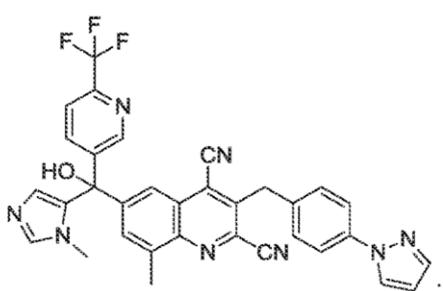
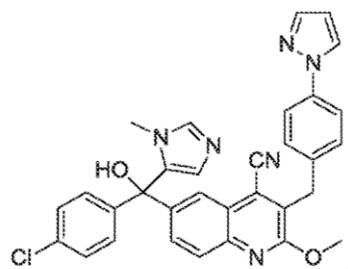
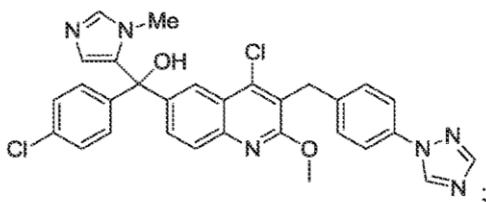
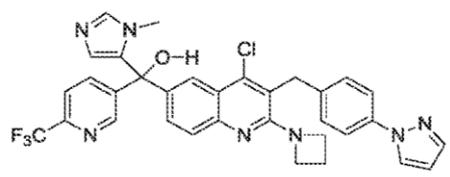
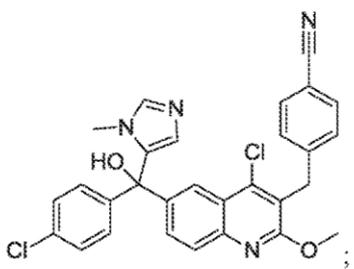


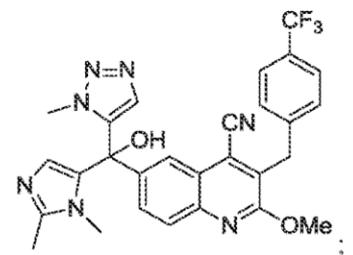
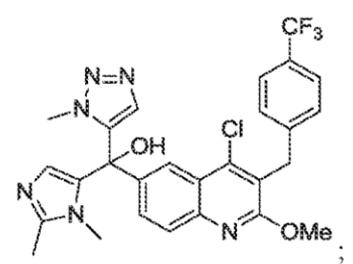
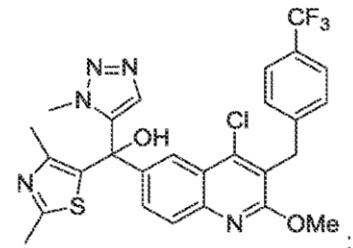
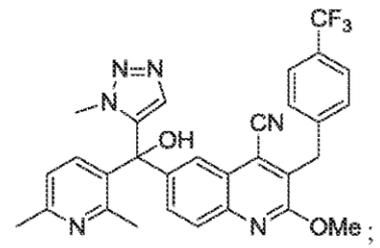
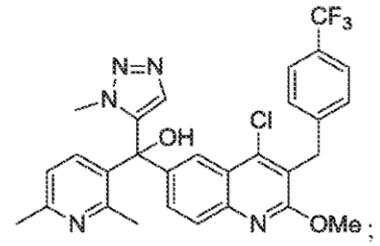
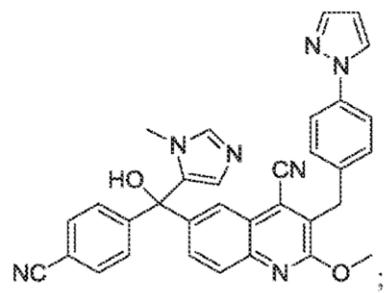
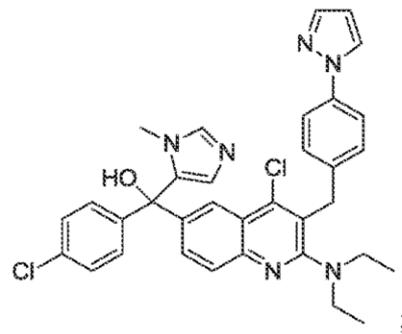
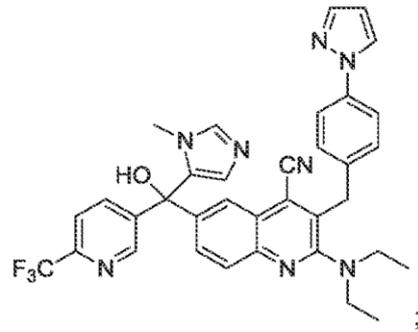
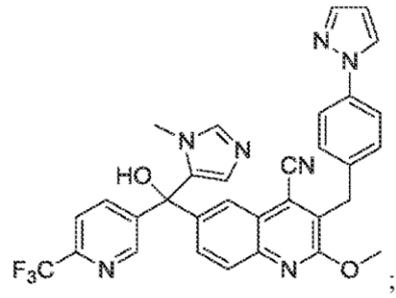












5

10

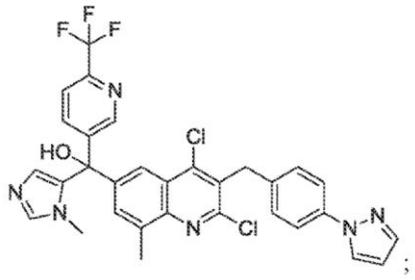
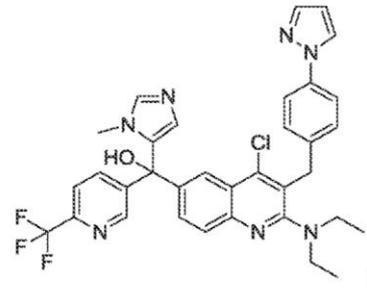
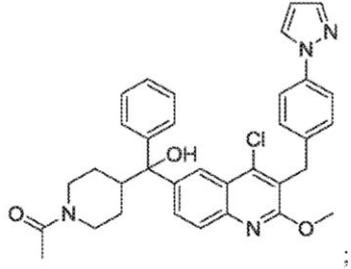
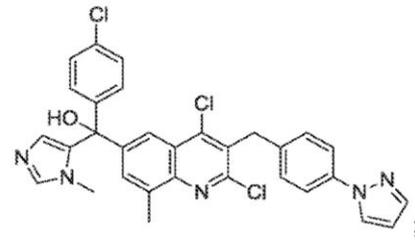
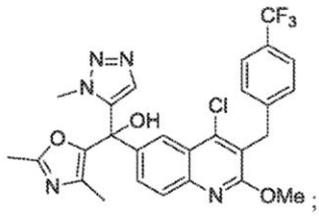
15

20

25

30

35



40

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

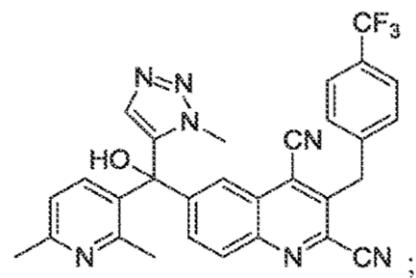
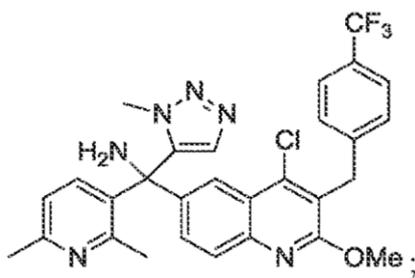
45

50

55

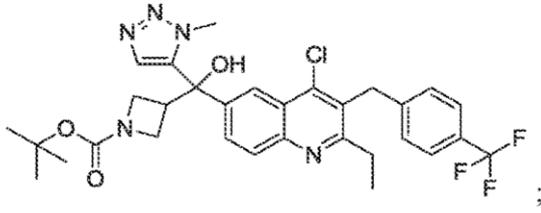
60

65

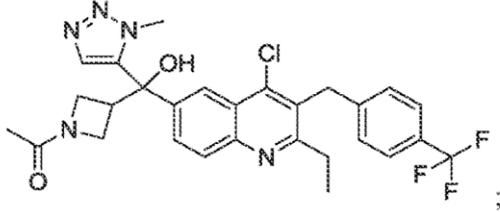


5

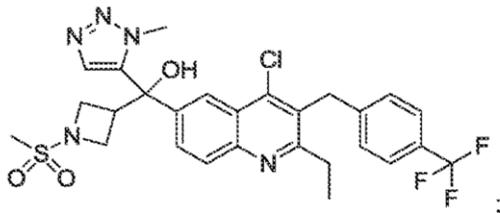
10



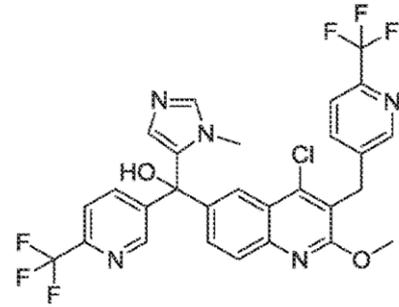
15



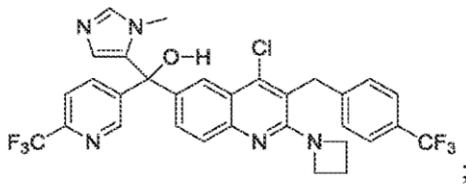
20



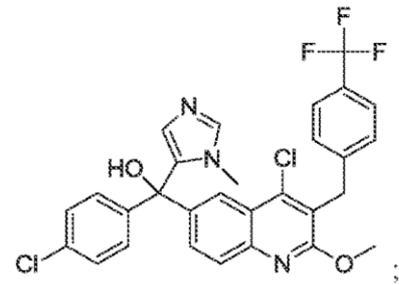
25



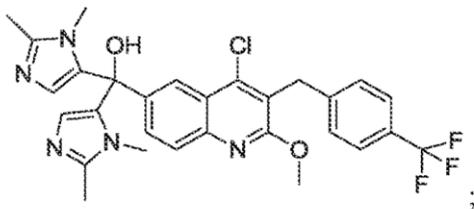
30



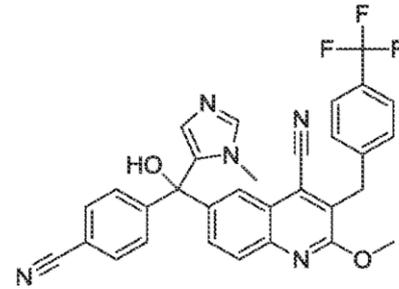
35



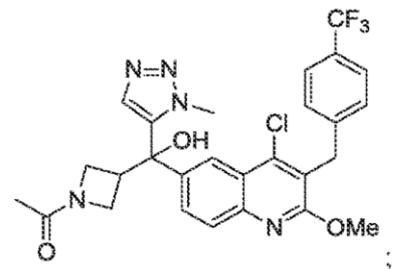
40



45



50

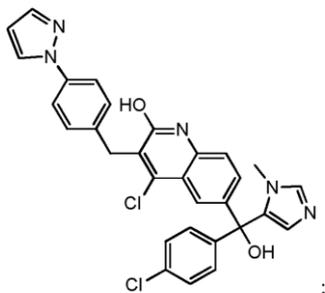


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

9. Un compuesto que es

60



65

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una composición farmacéutica preparada mediante el mezclado de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende el mezclado de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en tratar o mejorar un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por ROR $\gamma$ t.
- 15 14. Un compuesto de la reivindicación 1, tal como se usa en la reivindicación 13, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondiloitis anquilosante, enfermedad de Crohn, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, y colitis ulcerosa.
- 20 15. Un compuesto de la reivindicación 1, tal como se usa en la reivindicación 13, en el que la enfermedad es psoriasis.
16. Un compuesto de la reivindicación 1, tal como se usa en la reivindicación 13, donde la enfermedad es artritis reumatoide.
- 25 17. Un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo para uso en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide y psoriasis.

30