

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 793**

51 Int. Cl.:

C07D 215/20	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 491/052	(2006.01)	C07D 215/227	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)	C07D 215/38	(2006.01)
C07D 215/06	(2006.01)	C07D 215/14	(2006.01)
C07D 215/18	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 215/48	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/37	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011 PCT/US2011/042881**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003498**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11738339 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2588455**

54 Título: **Derivados de 2-quinolinil-ácido acético como compuestos antivirales del VIH**

30 Prioridad:

02.07.2010 US 361335 P

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

29.05.2018

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BABAUGLU, KERIM;
BJORNSON, KYLA;
GUO, HONGYAN;
HALCOMB, RANDALL, L.;
LINK, JOHN, O.;
LIU, HONGTAO;
MITCHELL, MICHAEL, L.;
SUN, JIANYU;
VIVIAN, RANDALL, W.;
XU, LIANHONG y
TAYLOR, JAMES**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 669 793 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).

Derivados de 2-quinolinil-ácido acético como compuestos antivirales del VIH**Descripción**

5 Antecedentes de la invención

10 **[0001]** El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública internacional. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que se requieren para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos que se dirigen a transcriptasa inversa y proteasa son de amplio uso y han demostrado eficacia, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, et al N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853 - 860; Richman, DD Nature (2001) 410: 995 - 1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH. También existe la necesidad de agentes dirigidos contra sitios alternativos en el ciclo de vida viral, incluidos los agentes que se dirigen a la interacción del Factor de Crecimiento Derivado del Epitelio del Lente (LEDGF/p75) y la integrasa del VIH-1.

20 **[0002]** El documento WO 2007/138472 A2 da a conocer compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. También se describen métodos para tratar trastornos hiperproliferativos en un mamífero administrando dichos compuestos.

25 **[0003]** Willgerodt y von Neander, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, vol. 33, no. 3, 1900, páginas 2928-2935 describe el compuesto α :p- α -metilo-quinolina- γ -carburosura.

30 **[0004]** El documento WO 2009/062285 A1 describe compuestos que son útiles como inhibidores de la replicación del VIH.

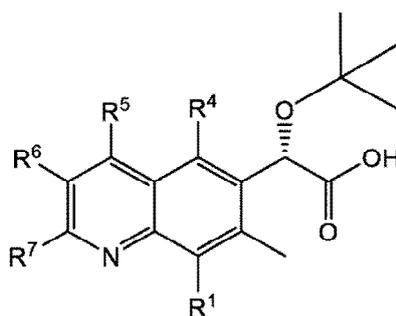
35 **[0005]** Zouhiri y col., Tetrahedron Letters, vol. 42, no. 46 Zouhiri y col., Tetrahedron Letters, vol. 42, no. 46, 2001, páginas 8189-8192 describe una variante de los inhibidores de la replicación del VIH-1 de la clase de la estirilquinolina, que tienen un aspecto α -cetoácido en C-7.

40 **[0006]** El documento WO 2009/062289 A1 da a conocer compuestos que son útiles como inhibidores de la replicación del VIH.

45 **[0007]** El documento WO 20 07/131350 A1 da a conocer compuestos, sus derivados que comprenden una etiqueta detectable, sus composiciones y su uso en el tratamiento de la infección por VIH.

Sumario de la invención

50 **[0008]** La presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ih:



Ih

55 donde:

60 R¹ es R^{1a} o R^{1b};

R⁴ es R^{4a} o R^{4b};

R⁵ es R^{5a} o R^{5b};

R⁶ es R^{6a} o R^{6b};

R⁷ es R^{7a} o R^{7b};

R^{1a} se selecciona de:

65 a) H, halo, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;

- b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo SO₂-R¹¹, en el que cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
- d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente H, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹ cada R, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona de forma independiente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰; R^{1b} se selecciona de:

- a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₂-C₆) alqueno (C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino (C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_bR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino (C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) arilo alquino, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo (C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente con uno o más grupos Z¹;
- b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ juntos con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier heteroarilo de arilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
- g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cada uno de los (C₁-C₆) alquilo, como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

R^{4a} se selecciona de arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo de R^{4a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano y oxo;

R^{4b} se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo;
- c) espiro-heterociclo y heterociclo puenteado, en donde el espiro-heterociclo y el heterociclo puenteado están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹, y en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo;
- d) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en el que arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹; o

R^{5a} se selecciona de:

- 5 a) halo, nitro y ciano;
 b) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹¹; y
 10 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{5b} se selecciona de:

- 20 a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo,
 - (C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo,
 - (C₁-C₆) alquiloS(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₆) carbociclo,
 - (C₁-C₆) alquiloSO₂ (C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, NR_aSO₂NR_cR_d,
 25 - NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo,
 - (C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo,
 - (C₂-C₆) alquino (C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo,
 - (C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo (C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 30 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 c) (C₁-C₆) alquilo, en el que (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 40 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno,
 - X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y
 45 - X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido independientemente con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

- e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 50 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquino (C₂-C₆) alqueno, y en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂ NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) C(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂ NR_eR_f, en donde cualquier alquilo (C₁-C₆), como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

R^{6a} se selecciona de:

- 60 a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo, y (C₁-C₆) haloalquilo;
 b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
 c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo - SO₂ -R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
 65 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-

C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona de forma independiente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{6a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;

R^{6b} se selecciona de:

a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinoilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -halo (C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinoilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinoilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinoilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinoilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo (C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier alquilo (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde dos grupos Z¹ juntos con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo o heterociclo en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alquenoilo, -X(C₂-C₆) alquinoilo y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alquenoilo, -X(C₂-C₆) alquinoilo y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquinoilo-(C₂-C₆) alquenoilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo y (C₂-C₆) alquinoilo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹; y

g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente por uno o más grupos Z¹;

R^{7a} se selecciona de:

a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;

b) (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;

c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente H, (C₁-C₆) alquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona de forma independiente, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;

R^{7b} se selecciona de:

a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinoilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinoilo-(C₃-C₇) carbociclo, -

- (C₂-C₆) arilo-alquinilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 5 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ juntos con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 10 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alquenilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alquenilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 15 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 20 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
- g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cada alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 25 o cualquiera de R^{5a} y R^{6a} o R^{6a} y R^{7a}, junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;
- 30 o cualquiera de R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el carbociclo de 5 o 6 miembros o el heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros están independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ o Z⁸, en donde cuando dos grupos Z⁷ están en el mismo átomo, los dos grupos Z⁷ junto con el átomo a que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;
- 35 X se selecciona independientemente de O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆) alquiloO-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)O-, -(C₁-C₆) alquiloS-, -(C₁-C₆) alquiloS(O)- y -(C₁-C₆) alquiloSO₂-; cada Z¹ se selecciona independientemente de halo, -NO₂, -OH, = NOR_a, -SH, -CN, -(C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenilo, -(C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -arilo, heteroarilo, heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₂-C₆) alquenilo, -O(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₂-C₆) alquenilo, -S(C₂-C₆) alquinilo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alquenilo, -S(O)(C₂-C₆) alquinilo, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclina, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O) arilo, -S(O) carbociclo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₂-C₆) alquenilo, -SO₂(C₂-C₆) alquinilo, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_a, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en la que cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de Z¹, ya sea solo o como parte de un grupo, es opcional sustituido con uno o más halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
- 40 cada Z² se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, espiro-heterociclo, heterociclo puenteado, carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico puenteado, NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;
- 45 cada Z³ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo(C₃-C₇) carbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;
- 50 cada Z⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo (C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halocarbociclo (C₃-C₇), -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;
- 55 cada Z⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo (C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halocarbociclo (C₃-C₇), -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;
- 60 cada Z⁶ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo (C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halocarbociclo (C₃-C₇), -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;
- 65 cada Z⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo (C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halocarbociclo (C₃-C₇), -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂ Oarilo;

Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o $-S(O)_2NR_cR_d$;

cada Z^{14} se selecciona independientemente de $-NO_2$, $=NOR_a$, $-CN$, $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(O)(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-SO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2Oarilo$ y $-OS(O)_2R_a$, en donde cualquier $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo de Z^{14} , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, -heteroarilo, -heterociclo, -heteroarilo, -Oheterociclo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclo, o $-S(O)_2NR_cR_d$;

cada R_a es independientemente H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo o heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_a , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, OH y ciano;

cada R_b es independientemente (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo o heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_b , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, OH y ciano;

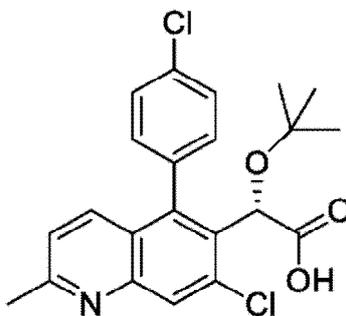
R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heterociclo, heteroarilo y heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo y heteroarilo de R_c o R_d , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, OH y ciano; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en donde cualquier heterociclo de R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

cada R_e se selecciona independientemente de $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) carbociclo, en donde (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) carbociclo está sustituido con uno o más Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más Z^1 , (C_2-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alquenilo y (C_2-C_6) alquinilo, en donde cualquier (C_2-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alquenilo y (C_2-C_6) alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más Z^1 ; y arilo, heterociclo y heteroarilo en donde arilo, heterociclo y heteroarilo está sustituido por uno o más Z^5 ;

cada R_f se selecciona independientemente de $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^6 , $-SO_2 R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$ y $-C(O)NR_eR_g$; y cada R_g se selecciona independientemente de H, $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

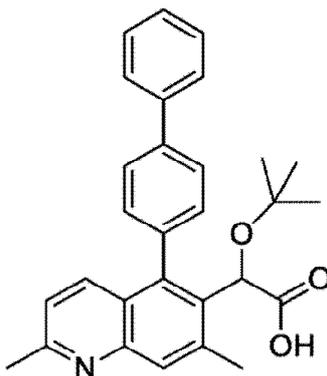
o una sal del mismo; o

un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo; o

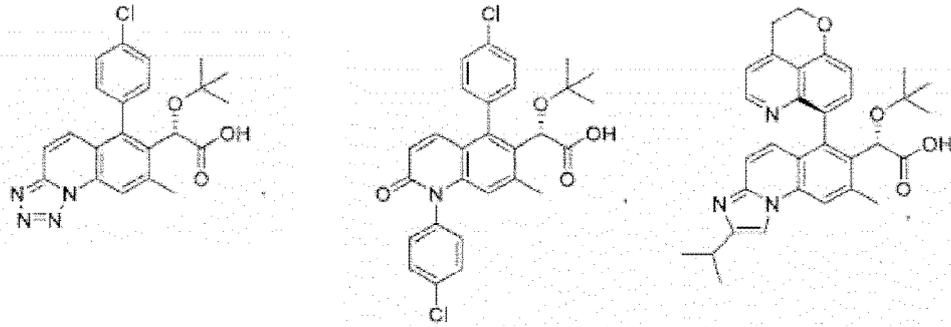
un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo; o
un compuesto seleccionado de:

5

10

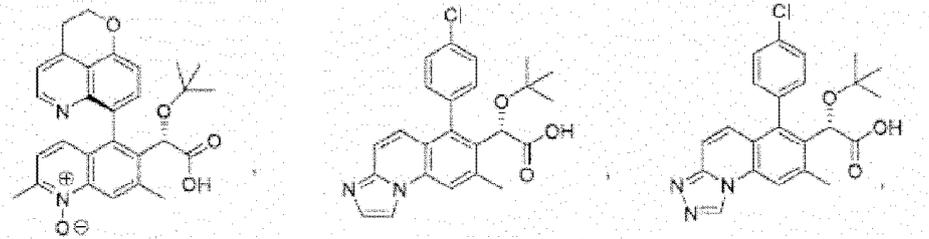


15

20

25

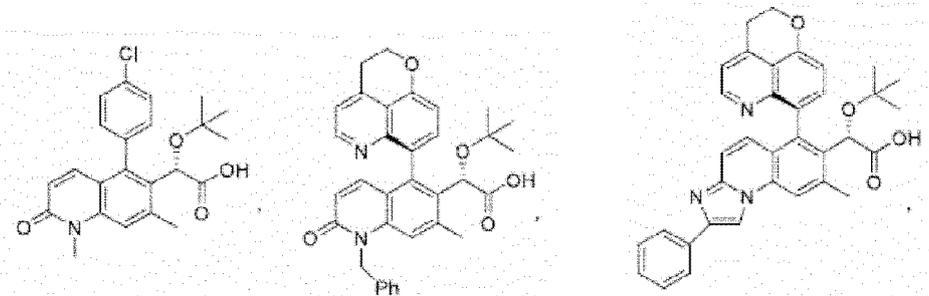
30



35

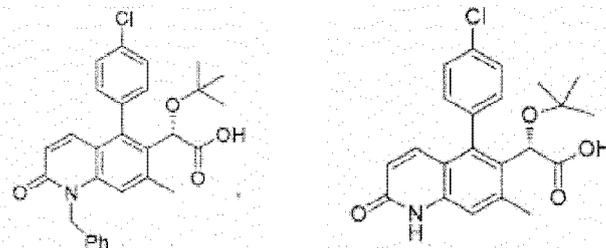
40

45



50

55



y sus sales;

60

65

donde el alquilo es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios o es un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original;

en donde alquenilo es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de saturación que es un doble enlace carbono-carbono sp^2 ;

en donde alquinilo es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de saturación que es un enlace triple carbono-carbono sp .

[0009] También se describe un compuesto de fórmula I: En las páginas siguientes de la descripción, se entiende que cualquier referencia a la fórmula I constituye una descripción general, mientras que todas las realizaciones y referencias aplicables a la fórmula I_h y los compuestos individuales de la reivindicación 1 se consideran como parte de la invención.

5

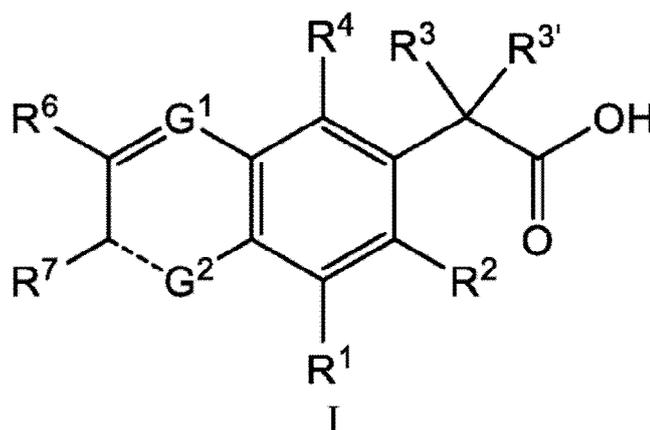
[0010] La fórmula I se define de la siguiente manera:

10

15

20

25



donde:

30

G¹ es N, G² es CR⁸, y el enlace de puntos es un enlace doble; o

G¹ es CR⁵, G² es N, y el enlace de puntos es un enlace doble; o

G¹ es CR⁵, G² es NR¹³, el enlace de puntos es un enlace sencillo, y R⁷ es un grupo oxo (=O); o

G¹ es CR⁵, G² es NR¹³, el enlace de puntos es un enlace sencillo, y R⁷ y R¹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. 1, 2, 3,

35

4 o 5) grupos Z¹;

R¹ es R^{1a} o R^{1b};

R² es R^{2a} o R^{2b};

R³ es R^{3a} o R^{3b};

R^{3'} es R^{3a'} o R^{3b'};

R⁴ es R^{4a} o R^{4b};

40

R⁵ es R^{5a} o R^{5b};

R⁶ es R^{6a} o R^{6b};

R⁷ es R^{7a} o R^{7b};

R⁸ es R^{8a} o R^{8b};

R¹³ es R^{13a} o R^{13b}.

45

R^{1a} se selecciona de:

a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;

b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;

50

c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

55

d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente H, (C₁-C₆) alquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, y R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona de forma independiente, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo,

60

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹⁰;

R^{1b} se selecciona de:

65

a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo,

5
10
15
20
25
30
35

-(C₁-C₆) alquilo-SO₂ -(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquiloS-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂ Oarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹ (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alquenilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alquenilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -heteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo-heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquinilo, y (C₂-C₆) alquenilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y

g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte del grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{2a} se selecciona de:

40
45
50
55

a) H, (C₁-C₆) alquilo y -O(C₁-C₆) alquilo;
b) (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halo, nitro y ciano;
c) C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo y heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y
d) -OH, -O(C₂-C₆) alquenilo, -O(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) cicloalquilo, - Oarilo, - Oheterociclo y -Oheteroarilo;
e) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es de forma independiente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{2b} se selecciona de:

60
65

a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, (C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo,

- (C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 5 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo, en donde el carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 10 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en los que cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y - X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 15 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -arilo, -heteroarilo y -heterociclo; donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquino-(C₂-C₆) alqueno, y (C, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- 20 g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte del grupo, se opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 25 R^{3a} es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₆) alquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₁-C₆) alquilo-arilo, -(C₁-C₆) alquilo-heterociclo, -(C₁-C₆) alquilo-heteroarilo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₂-C₆) alqueno, -O(C₂-C₆) alquino, -O(C₃-C₇) cicloalquilo, -Oarilo, -O(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-arilo, -O(C₁-C₆) alquilo-heterociclo o -O(C₁-C₆) alquilo-heteroarilo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alquino de R^{3a}, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos seleccionados de -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN, y en donde cualquier (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{3a}, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN; y R^{3a'} es H;
- 30 R^{3b} es -(C₇-C₁₄) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) OH, alquilo-(C₁-C₆) alquilo O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₂-C₆) alqueno-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-O-(C₂-C₆) alquino-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₂-C₆) alqueno-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₂-C₆) alquino-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₂-C₆) alqueno-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₂-C₆) alquino-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-SO₂(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-SO₂(C₁-C₆) alqueno-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-SO₂(C₁-C₆) alquino-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo NR_aR_b, -(C₁-C₆) alquilo(O)-NR_cR_d, -(C₁-C₆) alquilo-NR-C(O)-OR_b, -(C₁-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-NR_aR_b, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_cR_d, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂NR_cR_d, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂Oarilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo -NR_aSO₂(C₂-C₆) alqueno, -(C₁-C₆) alquilo -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-haloalquilo (C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-arilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂ heterociclo, -O(C₇-C₁₄) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquiloOC(O)-NR_cR_d, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-OR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₂-C₆) alqueno, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-alquino-(C₂-C₆), -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heteroarilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo (C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂NR_cR_d, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂ heteroarilo o -SO₂ heterociclo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, -(C₇-C₁₄) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, (C₃-C₇) carbociclo, heteroarilo o heterociclo de R^{3b}, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y R^{3b'} es H, (C₁-C₆) alquilo o -O(C₁-C₆) alquilo; o R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclo o (C₃-C₇) carbociclo que heterociclo o (C₃-C₇) carbociclo de R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 35 R^{4a} se selecciona de arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo de R^{4a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano y oxo;

R^{4b} se selecciona de:

- 5 a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo;
- 10 espiro-heterociclo y heterociclo puenteado, donde espiro-heterociclo y heterociclo puenteado están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo; y
- 15 d) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en donde arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; o

20 R⁴ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un macroheterociclo o un macrocarbociclo en donde cualquier macroheterociclo o macrocarbociclo de R⁴ y R³ junto con los átomos a los que están unidos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y R³ es H, (C₁-C₆) alquilo o -O(C₁-C₆) alquilo;

R^{5a} se selecciona de:

- 25 a) halo, nitro y ciano;
- b) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y
- 30 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es de forma independiente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;
- 35

R^{5b} se selecciona de:

- 40 a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquiloS(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₆) carbociclo, -(C₁-C₆) alquiloSO₂(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 45 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo, en donde carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 50 (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 55 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en los que cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 60 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -arilo, -heteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5)
- 65

grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino son cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y

g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-O-C(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte de un grupo, es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{6a} se selecciona de:

a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo, y (C₁-C₆) haloalquilo;

b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;

c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona de forma independiente H, (C₁-C₆) alquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona de forma independiente, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{6a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹⁰;

R^{6b} se selecciona de:

a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, halo(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂NR_bR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo en donde el carbociclo o heterociclo opcionalmente se sustituye con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en los que cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno-(C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino son cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte de un grupo, es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{7a} se selecciona de:

a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;

b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;

c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-

R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} , en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
 d) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(=O)-N(R^9)R^{10}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en donde cada R^9 se selecciona de forma independiente H, (C_1-C_6) alquilo (C_3-C_7) cicloalquilo, y cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo,

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z^{10} ;

R^{7b} se selecciona de:

- a) $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{14} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-O(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) halocarbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo- Z^1 y $-halo(C_1-C_6)$ alquilo- Z^3 , en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_3-C_7) halocarbociclo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 , donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C_3-C_7) o heterociclo, en donde carbociclo (C_3-C_7) o heterociclo es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- c) (C_1-C_6) alquilo, en donde (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- d) $-X(C_1-C_6)$ alquilo, $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-X(C_2-C_6)$ alqueno, $-X(C_2-C_6)$ alquino y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo, en donde cualquier $-X(C_1-C_6)$ alquilo y $X(C_1-C_6)$ haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 , y en los que cualquier $-X(C_2-C_6)$ alqueno, $-X(C_2-C_6)$ alquino y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo se sustituye con uno o más (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 se sustituye opcionalmente con uno o más (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- e) arilo, heteroarilo, heterociclo, $-X$ arilo, $-X$ heteroarilo y $-X$ heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^5 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- f) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino, en donde (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ; y
- g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(O)-NR_eR_f$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2NR_eR_f$, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, como una parte del grupo, es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;

R^{8a} se selecciona de:

- a) halo, nitro y ciano;
- b) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} , en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z^{11} ; y
- c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(=O)-N(R^9)R^{10}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en donde cada R^9 se forma independiente selecciona de H, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) cicloalquilo, y cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, en donde cada R^{11} es de forma independiente selecciona de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z^{11} ;

R^{8b} se selecciona de:

- 5 a) $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-O-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-S-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹⁴, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(O)-O(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S-(C₁-C₆) alkyl-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-O-(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, halo(C₃-C₇) carbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo-Z¹ y $-halo(C_1-C_6)$ alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 10 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puentado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puentado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo en donde el carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 15 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 20 d) $-X(C_1-C_6)$ alquilo, $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-X(C_2-C_6)$ alquenilo, $-X(C_2-C_6)$ alquinilo y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo, en donde cualquier $-X(C_1-C_6)$ alquilo y $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, y en los que cualquier $-X(C_2-C_6)$ alquenilo, $-X(C_2-C_6)$ alquinilo y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 25 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, $-X$ arilo, $-X$ heteroarilo y $-X$ heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 30 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo son cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquiloC(O)- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo-OC(O)- NR_eR_f y $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂ NR_eR_f , en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, como parte de un grupo, es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 35
- 40

R^{13a} se selecciona de:

- 45 a) R¹¹, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo-R¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo C(=O)-R¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(=O)-OR¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo-OR¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo-SR¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S(O)-R¹¹ y $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y
- 50 b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo-N(R⁹)R¹⁰, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, $-(C_1-C_6)$ alquilo-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ es independientemente seleccionado de R¹¹, $-(C_1-C_6)$ alquilo-R¹¹, $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilarilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 55

R^{13b} se selecciona de:

- 60 a) $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-O-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-S-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-Z¹⁴, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-C(O)-O(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, halo(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-
- 65

- Oarilo, -Oheterociclo, -Oteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- 5 cada Z⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo(C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_a, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- 10 cada Z⁵ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -NR_aSO₂(C₁-C₆) alquilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquenilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquinilo, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heterociclo, -NR_aC(O)alquilo, -NR_aC(O)alquenilo, -NR_aC(O)alquinilo, -NR_aC(O)(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aC(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aC(O)arilo, -NR_aC(O)heteroarilo, -NR_aC(O)heterociclo, NR_aC(O)NR_cR_d y NR_aC(O)O_b;
- 15 cada Z⁶ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aR_a, NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo- O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₁-C₆) alquilo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) halo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂ haloalquilo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- 20 cada Z⁷ se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquenilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquinilo-OH, -(C₂-C₆) alquinilo-OH, -(C₁-C₆) haloalquilo-Z¹², -(C₁-C₆) haloalquilo-OH, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹², -(C₃-C₇) carbociclo-OH, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -arilo, -heteroarilo, -heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo -Z¹², -O(C₂-C₆) alquenilo, -O(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -O(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -O(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -O(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -S(C₂-C₆) alquenilo, -S(C₂-C₆) alquinilo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alquenilo, -S(O)(C₂-C₆) alquinilo, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₂-C₆) alquenilo, -SO₂(C₂-C₆) alquinilo, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -SO₂NR_cR_d, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de Z⁷, solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NH- heteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d.
- 25 cada Z⁸ se selecciona independientemente de -NO₂ y -CN;
- 30 cada Z⁹ se selecciona independientemente de -(C₁-C₆) alquilo y -O(C₁-C₆) alquilo; cada Z¹⁰ se selecciona independientemente de:
- 35 i) halo, oxo, tioxo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo-(C₁-C₆) alquilo-, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -SO(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;
- 40 ii) (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-(C₁-C₆) haloalquilo, o -O-(C₁-C₆) alquilo; y
- 45 iii) arilo, heterociclo y heteroarilo, que arilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, (C₁-C₆) alquilo o COOH;
- 50 cada Z¹¹ se selecciona independientemente de Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄) alquilo, -C(=O)-N((C₁-C₄) alquilo)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)heterociclo y -C(=O)heteroarilo;
- 55 cada Z¹² se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₃-C₇) carbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -Shalo (C₃-C₇) carbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) halo (C₃-C₇) carbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_a, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- 60 cada Z¹³ se selecciona independientemente de -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆)

alquilo, $-O(C_2-C_6)$ alqueno, $-O(C_2-C_6)$ alquino, $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-O$ arilo, $-O$ heteroarilo, $-O$ heterociclo, $-S(C_1-C_6)$ alquilo, $-S(C_2-C_6)$ alqueno, $-S(C_2-C_6)$ alquino, $-S(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-S(C_3-C_7)$ carbociclo, $-S(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S$ arilo, $-S$ heteroarilo, $-S$ heterociclo, $-S(O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-S(O)(C_2-C_6)$ alqueno, $-S(O)(C_2-C_6)$ alquino, $-S(O)(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-S(O)(C_3-C_7)$ carbociclo, $-S(O)(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(O)$ arilo, $-S(O)$ heteroarilo, $-S(O)$ heterociclo, $-SO_2(C_1-C_6)$ alquilo, $-SO_2(C_2-C_6)$ alqueno, $-SO_2(C_2-C_6)$ alquino, $-SO_2(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-SO_2(C_3-C_7)$ carbociclo, $-SO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ heteroarilo, $-SO_2$ heterociclo, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_a$ Carbociclo $SO_2O(C_3-C_7)$, $-NR_aO_2O$ arilo, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_d$, y $-OC(O)NR_cR_d$, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_3-C_7) halocarbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de Z^{13} , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, heteroarilo, heterociclo, $-heteroarilo$, $-heteroquilo$, $-NH$ -heteroarilo, $-NH$ -heterociclo, o $-S(O)_2NR_cR_d$;

cada Z^{14} se selecciona independientemente de $-NO_2$, $=NOR_a$, $-CN$, $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(O)(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-SO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo y $-OS(O)_2R_a$, en donde cualquier $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo de Z^{14} , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, heteroarilo, heterociclo, $-heteroarilo$, $-O$ heterociclo, $-NH$ -heteroarilo, $-NH$ heterociclo, o $-S(O)_2NR_cR_d$;

cada R_a es independientemente H , (C_1-C_6) alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo o heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_a , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, OH y ciano;

cada R_b es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo o heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_b , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, OH y ciano;

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H , (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_3-C_7) carbociclo, arilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, heterociclo, heteroarilo y heteroarilo (C_1-C_6) alquilo-, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, (C_3-C_7) carbociclo, heterociclo, arilo y heteroarilo de R_c o R_d , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, OH y ciano; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en donde cualquier heterociclo de R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, OH o ciano;

cada R_e se selecciona independientemente de $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) carbociclo, en donde (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) carbociclo está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) Z^1 , $-(C_2-C_6)$ haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno y $-(C_2-C_6)$ alquino, en donde cualquier $-(C_2-C_6)$ haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno y $-(C_2-C_6)$ alquino está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) Z^1 , y arilo, heterociclo y heteroarilo en los que arilo, heterociclo y heteroarilo están sustituidos por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) Z^5 ;

cada R_f se selecciona independientemente de $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^6 , $-SO_2R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$ y $-C(O)NR_eR_g$; y cada R_g se selecciona independientemente de H , $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;

o una sal del mismo

- 50 **[0011]** La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 **[0012]** La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) la proliferación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.
- 60 **[0013]** La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica (por ejemplo, para uso en el tratamiento (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) la proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).
- 65 **[0014]** La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la fabricación de un medicamento para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) la

proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición de síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

[0015] La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico (por ejemplo, prevención, mediación o inhibición) de la proliferación del virus VIH o el SIDA o para uso en la tratamiento terapéutico para retrasar la aparición del SIDA o los síntomas de ARC. En este documento, se describen también procesos e intermedios que son útiles para preparar compuestos de la invención o sales de los mismos.

10 Descripción detallada de la invención

Definiciones

[0016] A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento tengan los siguientes significados:

20 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes tienen la intención de incluir de forma independiente el producto comercial y el/los ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

[0017] "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₂₀) alquilo), 1 a 10 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₁₀) alquilo), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₈) alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₆) alquilo). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-Butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-Butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃). "Alquilo" también se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (p. ej., (C₁-C₁₀) alquilo), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₆) alquilo) o 1-3 átomos de carbono (p. ej., (C₁-C₃) alquilo). Radicales de alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

[0018] "Alquenilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, doble enlace *sp*². Por ejemplo, un grupo alquenilo que puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂-C₂₀ alquenilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ alquenilo), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH = CH₂), alilo (-CH₂CH = CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH = CH₂).

[0019] "Alquinilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, triple enlace *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo que puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂-C₂₀ alquinilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ alquinilo), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C ≡ CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

[0020] El término "halo" o "halógeno" tal como se utiliza aquí, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0021] El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un alquilo como se define en la presente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente halo. Por ejemplo, un (C₁-C₆) haloalquilo es un (C₁-C₆) alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal rango incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

[0022] El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un único anillo aromático o un anillo bicíclico o multicíclico. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo o un radical bicíclico o multicíclico orto-condensado que tiene aproximadamente 9 a 14 átomos en donde al menos un anillo es aromático (por ejemplo, un arilo fusionado a uno o más arilos o carbociclos). Dichos anillos bicíclicos o multicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con

uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del anillo bicíclico o multicíclico. Debe entenderse que el punto de unión de un radical bicíclico o multicíclico, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye una porción de arilo o carbociclo del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

[0023] "Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical arilo como se describe en este documento (p. ej., un resto arilo-alquilo). El grupo alquilo del "aralalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilo (C₁-C₆) alquilo). Los grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropano-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

[0024] El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un único anillo aromático o un anillo condensado múltiple. El término incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, puede fusionarse con uno o más heteroarilos (por ejemplo, naftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (por ejemplo, indazolilo) para formar un anillo condensado múltiple. Dichos anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en las porciones de carbociclo del anillo condensado. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo condensado múltiple de heteroarilo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye una porción de heteroarilo, arilo o carbociclo del anillo. Heteroarilos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo y tianafenilo.

[0025] El término "heterociclo" o "heterociclo", como se usa aquí, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado individual o un sistema de anillo condensado múltiple. El término incluye un anillo único saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Dichos anillos incluyen, pero sin limitación, azetidino, tetrahydrofuranilo o piperidinilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heterociclo (como se definió anteriormente) puede conectarse a dos átomos adyacentes (heterociclo fusionado) con uno o más heterociclos (por ejemplo decahidronaftiridinilo), heteroarilos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, decahidroquinolilo) o arilos. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo condensado múltiple de heterociclo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye una porción de heterociclo, heteroarilo, arilo o carbociclo del anillo. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrooxazolilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, benzoxazinilo, dihydrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

[0026] El término "heterociclo puenteado", como se usa en el presente documento se refiere a un heterociclo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros como se define aquí conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) heterociclos de 3, 4, 5 o 6 miembros o un (C₃-C₇) carbociclo como se define en este documento. Tales heterociclos con puente incluyen sistemas de anillo bicíclico y tricíclico (por ejemplo, 2-azabicyclo [2.2.1] heptano y 4-azatriciclo [4.3.1.1^{3,8}] undecano).

[0027] El término "espiro-heterociclo", como se usa aquí se refiere a un heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros como se define aquí conectado a uno o más (por ejemplo 1 o 2) átomos individuales del heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros con uno o más (por ejemplo 1 o 2) heterociclos de 3, 4, 5, 6 miembros o un (C₃-C₇) carbociclo como se define en la presente memoria. Tales espiro-heterociclos incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-enilo).

[0028] El término "macroheterociclo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende de aproximadamente 5 a 11 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo que se pueden fusionar opcionalmente en dos átomos adyacentes del macroheterociclo a uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) arilos, carbociclos, heteroarilos o heterociclos. El macroheterociclo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas.

[0029] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en donde uno de los átomos de

hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical heteroarilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto heteroarilo-alquilo). El grupo alquilo del "heteroarilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., heteroarilo(C₁-C₆) alquilo). Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a heteroarilo-CH₂-, heteroarilo-CH(CH₃)-, heteroarilo-CH₂CH₂-, 2-(heteroarilo) etan-1-ilo, y similares, en donde la porción de "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la materia también comprende que el grupo heteroarilo pueda unirse a la porción alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heteroarilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación heteroarilos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., azufre de 6 miembros, oxígeno, y/o heteroarilos que contienen nitrógeno tales como piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

[0030] "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical heterociclilo tal como se describe en el presente documento (es decir, un resto heterociclilo-alquilo). El grupo alquilo del "heterocicilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heterociclilo (C₁-C₆) alquilo). Grupos heterocicilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclilo-CH₂-, heterociclilo-CH(CH₃)-, heterociclilo-CH₂CH₂-, 2-(heterociclilo) etan-1-ilo, y similares, en donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterocicilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heterocicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros, tales como tetrahidrofuranimetilo y pirrolidinilmetilo, etc., y heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, etc.

[0031] El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (por ejemplo cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo o un sistema de anillos multicíclico. En una realización, el carbociclo es un monociclo que comprende 3-6 carbonos del anillo (es decir, (C₁-C₆) carbociclo). El carbociclo incluye carbociclos multicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono en una bicicleta, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo, siempre que el anillo más grande de un carbociclo multicíclico tenga 7 átomos de carbono. El término "carbociclo espiro-bicíclico" se refiere a un sistema carbocíclico de anillo bicíclico en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a un único átomo de carbono (por ejemplo, espiropentano, espiro[4,5]decano, espiro[4,5]decano, etc.). El término "carbociclo bicíclico condensado" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico bicíclico en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos átomos de carbono adyacentes tales como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] (p. ej., decahidronftaleno, norsabinano, norcarano). El término "carbociclo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico bicíclico en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos átomos de carbono no adyacentes (por ejemplo, norbornano, biciclo[2,2,2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

[0032] El término "halocarbociclo" tal como se utiliza aquí se refiere a un carbociclo como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno están cada uno sustituido por un sustituyente halo. Por ejemplo, (C₃-C₇) halocarbociclo es un (C₃-C₇) carbociclo que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal rango incluye un sustituyente halo en el grupo carbociclo para completar la halogenación del grupo carbociclo.

[0033] El término "macrocarbociclo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende de 8 a 12 átomos de carbono que puede estar opcionalmente fusionado a dos átomos adyacentes del macrocarbociclo a uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) arilos, carbociclos, heteroarilos o heterociclos. El macrocarbociclo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo.

[0034] "Carbocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un carbociclilo radical tal como se describe en este documento (p. ej., un resto carbociclilo-alquilo). El grupo alquilo del "carbocicilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej. carbociclilo(C₁-C₆) alquilo). Grupos alquilo carbociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a carbociclilo-CH₂-, carbociclilo-CH(CH₃)-, carbociclilo-CH₂CH₂-, 2-(Carbociclilo) etan-1-ilo, y similares, en donde la porción "carbociclilo" incluye cualquiera de los grupos carbociclilo descritos anteriormente.

[0035] Se ha de entender que cuando una variable está sustituida, por ejemplo, como se describe por la frase "(C₁-C₆) alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido", la expresión significa que la variable (C₁-C₆) alquilo puede estar sustituida cuando está solo y que también puede estar sustituida cuando la variable "(C₁-C₆) alquilo" es parte de un grupo mayor tal como por ejemplo un grupo arilo(C₁-C₆) alquilo o un grupo -

(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) carbociclo. Del mismo modo, cuando se indica, otras variables (por ejemplo, (C₁-C₆) alqueno, (C₁-C₆) alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, etc...) también puede estar sustituido "ya sea solo o como parte de un grupo."

5 **[0036]** Se ha de entender que ciertas variables de la fórmula I que conectan dos grupos químicos pueden estar orientadas en cualquier dirección. Por lo tanto, para el grupo X de fórmula I (por ejemplo, O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆) alquilo-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)O-, -(C₁-C₆) alquiloS-, -(C₁-C₆) alquilo(O)- y -(C₁-C₆) alquiloSO₂-) ciertos valores de X que no son simétricas pueden estar orientadas en cualquier dirección. Por ejemplo, el -C(O)O- puede orientarse como -C(O)O- o -OC(O)-, en relación con los grupos a los que se conecta.

10 **[0037]** Se ha de entender que el nitrógeno que se incluye en el núcleo del compuesto de fórmula I puede estar presente en una forma oxidada. Por ejemplo, el nitrógeno de quinolina de cualquiera de G¹ o G² de fórmula I puede ser un N-óxido. Por consiguiente, la descripción incluye un compuesto de fórmula I (como se definió anteriormente) o una sal o N-óxido de la misma.

15 **[0038]** Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I deben ser seleccionados con el fin de proporcionar un compuesto que es suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se puede formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula I que tienen dicha estabilidad se consideran dentro del alcance de la presente descripción, y los de fórmula I_h dentro del alcance de la invención. El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

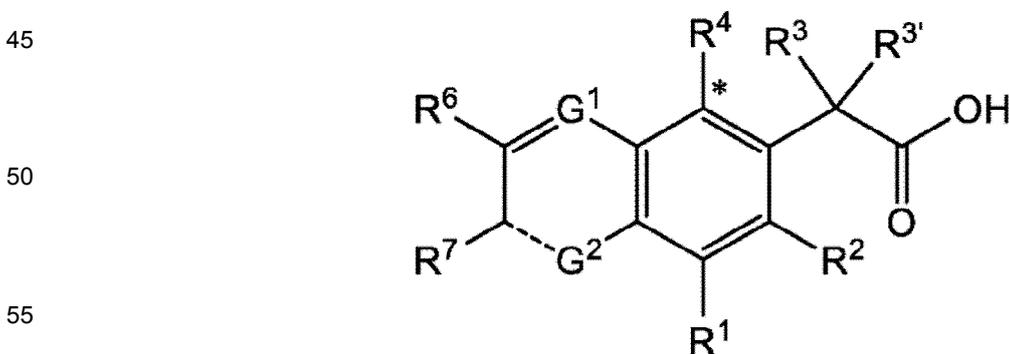
25 **[0039]** El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su imagen especular.

[0040] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

30 **[0041]** "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros típicamente tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

35 **[0042]** "Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

40 **[0043]** Ciertos compuestos de la invención pueden existir como atropisómeros. Por ejemplo, se ha descubierto que existen atropisómeros para ciertos sustituyentes en la posición R⁴ de fórmula I como se marca con un asterisco en la siguiente fórmula.



60 **[0044]** La quiralidad que resulta de los atropisómeros en la posición asterisco es una característica de ciertos compuestos de la invención. De acuerdo con esto, la invención incluye todos los atropisómeros de compuestos de la invención que incluyen mezclas de atropisómeros y también mezclas que están enriquecidas en un atropisómero así como en atropisómeros individuales, cuyas mezclas o compuestos poseen las propiedades útiles descritas en este documento.

65 **[0045]** En una realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 60% de un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de

fórmula I son por lo menos 70% de un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 80% de un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 90% de un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 95% de un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En una realización, la estereoquímica para el sustituyente R⁴ en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (R). En otra realización, la estereoquímica para el sustituyente R⁴ en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (S).

[0046] El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se refiere a una enfermedad o afección incluye la prevención de la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición .

[0047] Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria siguen en general a SP Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o l lo que significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se conoce como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Protección de grupos

[0048] En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármaco y los grupos protectores químicos.

[0049] "Grupo protectores" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Grupos protectores en química orgánica, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidas pueden ser biológicamente activos o inactivos.

[0050] Compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o secuestro. En esta función, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos pretendidos se pueden denominar profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

[0051] Los grupos protectores están disponibles, comúnmente conocidos y utilizados, y se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, p. ej. rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la que se va a proteger (p. ej., ácido, básico, condiciones oxidativas, reductoras u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Las PG no necesitan ser, y generalmente no son las mismas si el compuesto se sustituye con múltiples PG. En general, PG se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para prevenir así reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección deseada de la síntesis y las condiciones de reacción que se deben encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determine el experto.

[0052] Varios grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden ser protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos establecidos en este documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son ni grupos formadores de éter ni de éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con las amidas, que se describen a continuación.

[0053] Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0 -471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994) En particular, Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos, véase Greene como se expone a continuación.

Estereoisómeros

[0054] Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o de fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen así mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus pares enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros, a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguidos por conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

[0055] Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautómeros en ciertos casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de ene-amina pueden existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautómeras están dentro del alcance de la invención.

Salas e hidratos

[0056] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tales como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónicos, etanosulfónicos, bencenosulfónicos y p-toluenosulfónicos; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

[0057] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán típicamente farmacéuticamente aceptables, p. ej. serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto de la invención. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

[0058] Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Se puede precipitar una sal de metal menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

[0059] Además, se pueden formar sales de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente aminas, o a grupos de ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la

invención en su forma no ionizada, así como también de ion híbrido, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

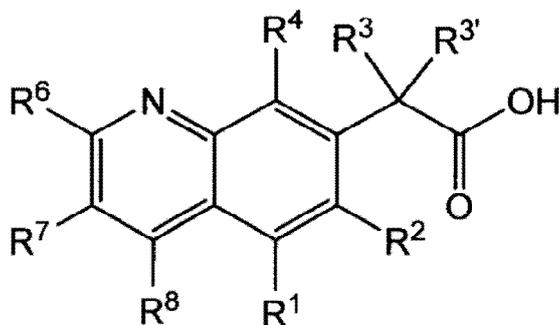
5 **[0060]** También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales es adecuado, especialmente los aminoácidos naturales que se encuentran como componentes proteicos, aunque el aminoácido típicamente es uno que porta una cadena lateral con un grupo ácido o básico, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico., o un grupo neutral como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

10 **[0061]** Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes, y rangos en las realizaciones de la invención son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes. Isótopos

15 **[0062]** Se entiende por un experto en la técnica que esta invención incluye también cualquier compuesto reivindicado que puede ser enriquecido en cualquiera o en todos los átomos de arriba de origen natural relaciones isotópicas con uno o más isótopos tales como, pero no limitado al deuterio (^2H o D). Como ejemplo no limitante, un grupo $-\text{CH}_3$ puede estar sustituido con $-\text{CD}_3$.

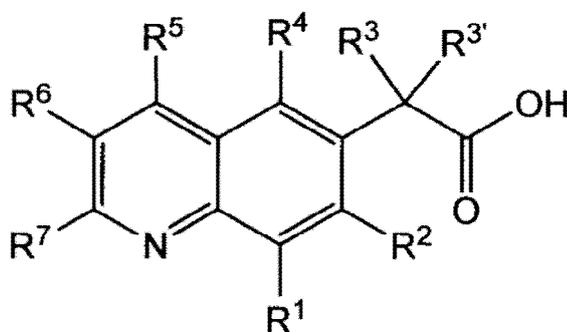
20 Compuestos de fórmula I.

[0063] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia.



40 Ia

[0064] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib.



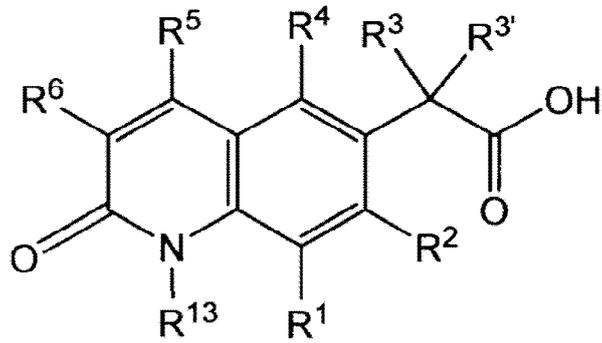
60 Ib

[0065] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ic.

5

10

15



Ic

20

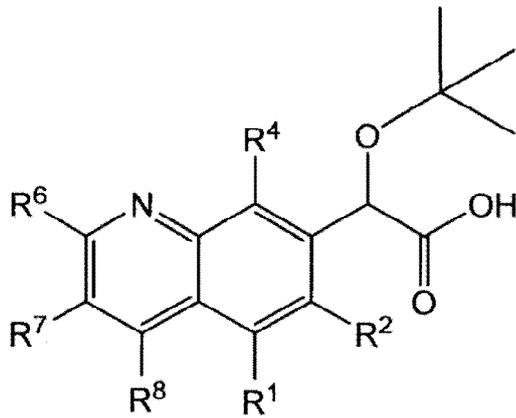
[0066] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Id.

25

30

35

40



Id

[0067] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ie.

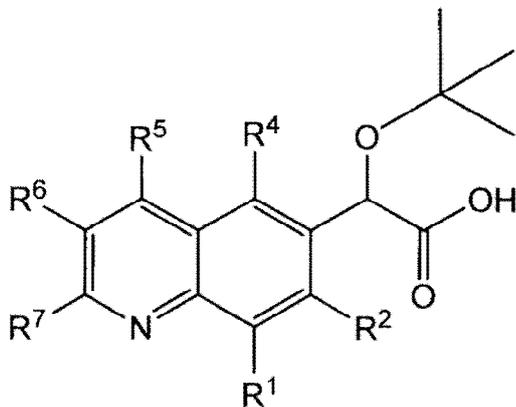
45

50

55

60

65



Ie

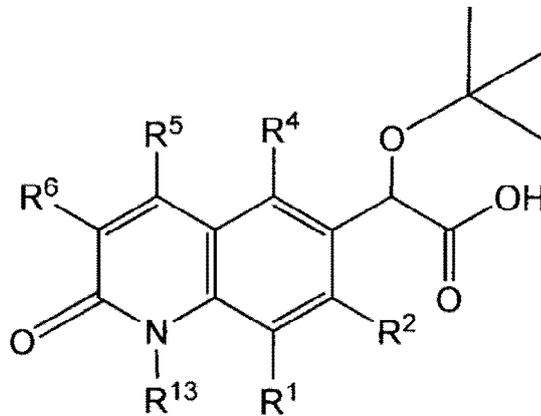
[0068] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula If.

5

10

15

20



If

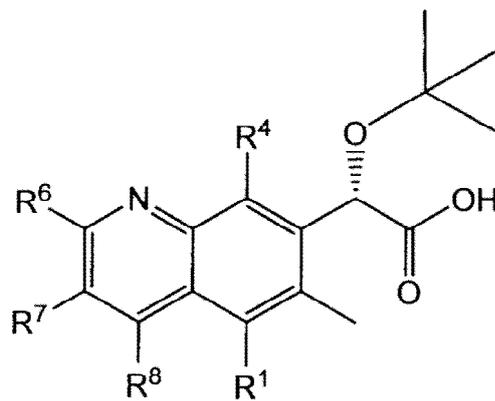
[0069] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ig.

25

30

35

40



Ig

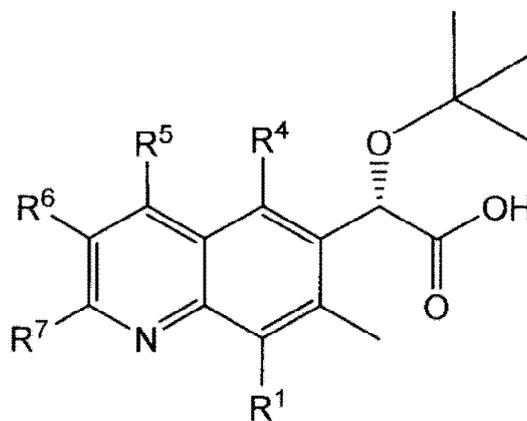
[0070] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ih.

45

50

55

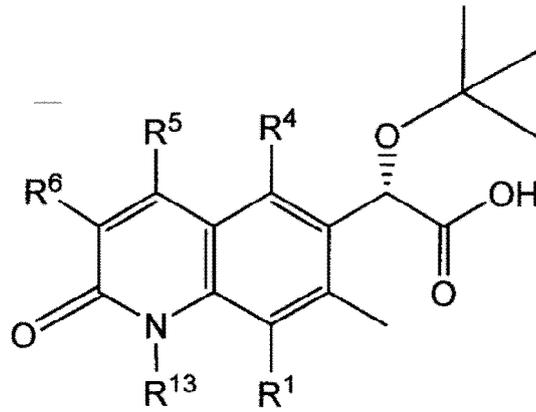
60



Ih

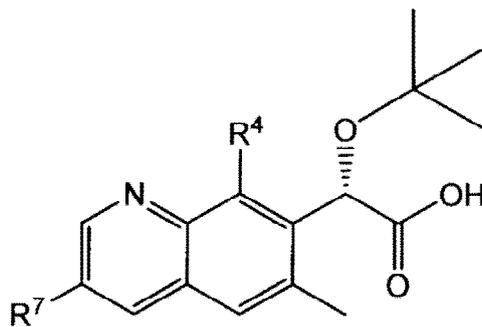
65

[0071] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula li.



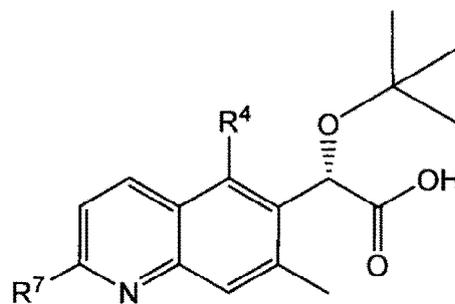
li

[0072] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula lj.



lj

[0073] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula lk.



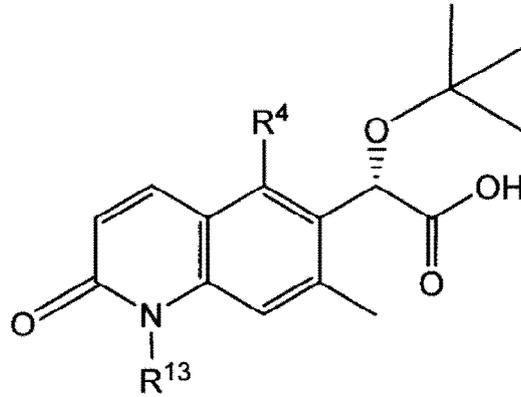
lk

[0074] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula lm.

5

10

15



20

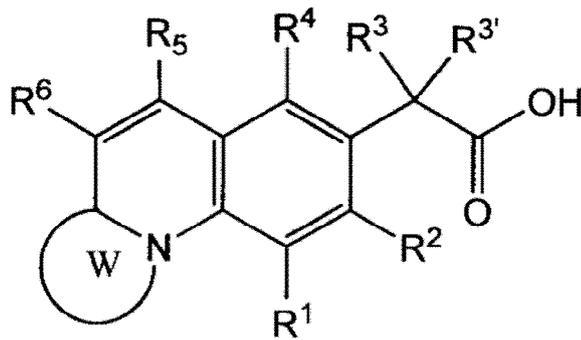
Im

[0075] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula In.

25

30

35



40

In

en donde el anillo W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

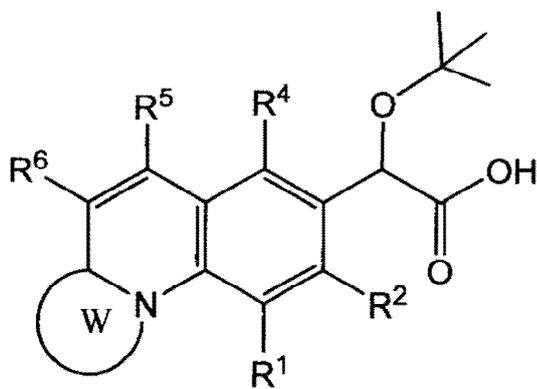
45

[0076] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Io.

50

55

60



Io

65

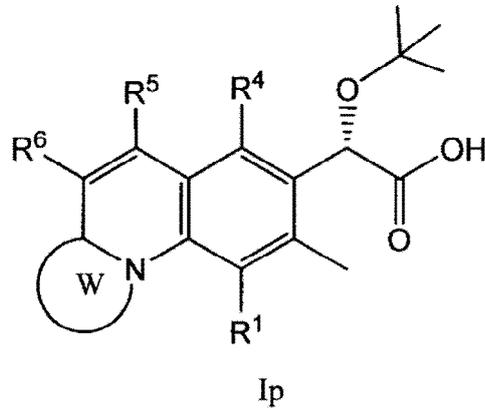
en donde el anillo W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

[0077] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ip.

5

10

15



20

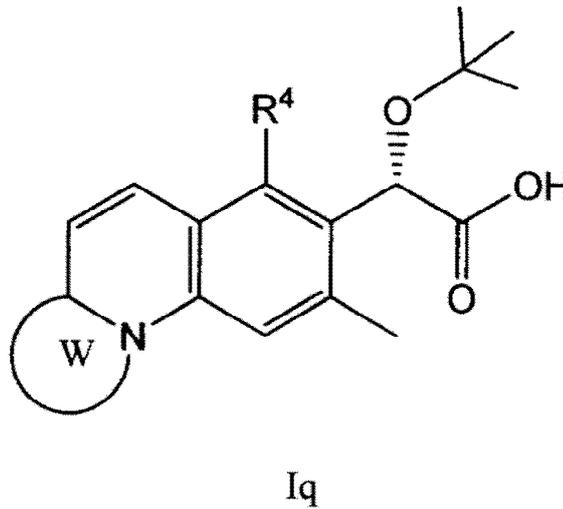
en donde el anillo W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.
[0078] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Iq.

25

30

35

40



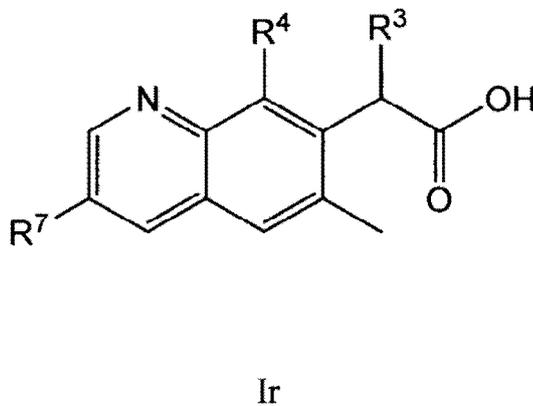
45

en donde el anillo W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.
[0079] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ir.

50

55

60

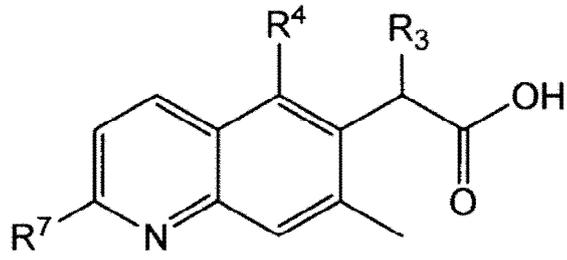


65

[0080] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Is

5

10



15

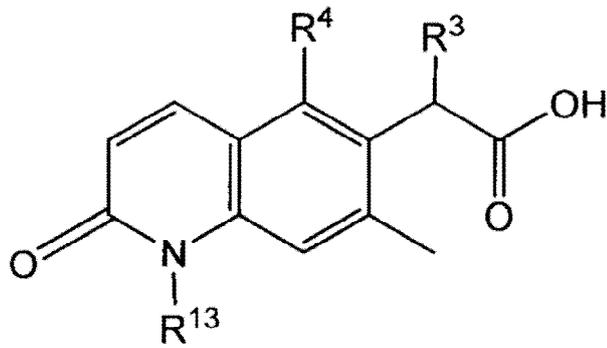
Is

20

[0081] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula It.

25

30



35

It

40

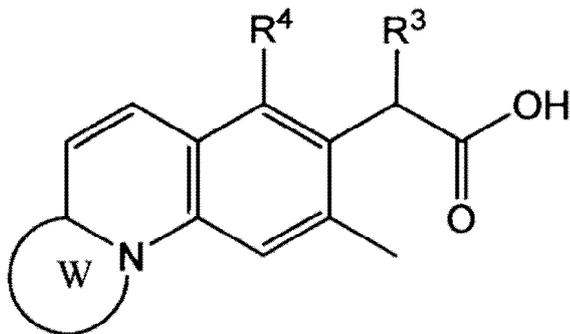
[0082] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Iu.

45

50

55

60



65

Iu

en donde el anillo W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

[0083] Los valores específicos enumerados a continuación son los valores para los compuestos de fórmula I, así como los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It y Iu.

[0084] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos uno de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0085] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos dos de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona a partir de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} o R^{13b}.

[0086] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos tres de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0087] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos cuatro de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona a partir de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0088] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos cinco de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0089] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos seis de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0090] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos siete de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0091] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos ocho de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0092] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que al menos nueve de R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0093] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹³ se selecciona de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{3b'}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b} y R^{13b}.

[0094] Un valor específico para R³ es R^{3b}.

[0095] Un valor específico para R^{3b} es -OC(CH₃)₂CH₂OH, -OC(CH₃)₂CH₂OH, -O(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NH₂, -O(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-N(CH₃)₂ o -O(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NH(fenilo).

[0096] Otro valor específico para R^{3b} es -(C₁-C₆) alquiloOH o -O(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_cR_d.

[0097] Otro valor específico para R³ es R^{3a}.

[0098] Un valor específico para R^{3a} es (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno o -O(C₁-C₆) alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo o (C₂-C₆) alqueno de R^{3a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN.

[0099] Otro valor específico para R^{3a} es -OC(CH₃).

[0100] Un valor específico para R^{3'} es R^{3b'}.

[0101] Un valor específico para R^{3b'} es alquilo (C₁-C₆) o -O(alquilo C₁-C₆).

[0102] Un valor específico para R^{3'} es R^{3a'}.

[0103] Un valor específico para R^{3a'} es H.

[0104] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono a que están unidos forman un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0105] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono al que están unidos forman un (C₃-C₇) carbociclo o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el (C₃-C₆) carbociclo o heterociclo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0106] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y $R^{3b'}$ junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo ($C_4 - C_6$) o un heterociclo de 5 o 6 miembros, donde el ($C_4 - C_6$) carbociclo o heterociclo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

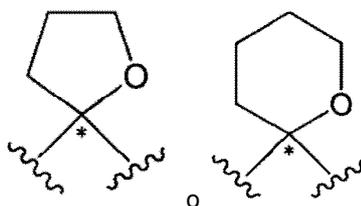
5 **[0107]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y $R^{3b'}$ junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros, en donde el heterociclo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

10 **[0108]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y $R^{3b'}$ junto con el carbono al que están unidos forman un tetrahidropirano o tetrahydrofurano opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

[0109] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{3b} y $R^{3b'}$ junto con el carbono al que están unidos forman:

15

20



25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , y en donde "*" indica el punto de unión al carbono del compuesto de fórmula I.

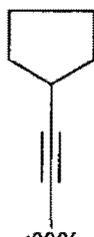
[0110] Un valor específico para R^4 es R^{4b} .

30 **[0111]** Un valor específico para R^{4b} es ($C_1 - C_6$) alquilo, ($C_2 - C_6$) alqueno o ($C_2 - C_6$) alquino, en donde ($C_1 - C_6$) alquilo, ($C_2 - C_6$) alqueno o ($C_2 - C_6$) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 .

[0112] Otro valor específico para R^{4b} es:

35

40



45

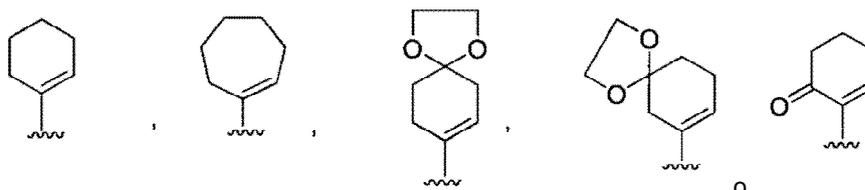
opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

50 **[0113]** Otro valor específico para R^{4b} es ($C_3 - C_7$ carbociclo), en donde ($C_3 - C_7$) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , o en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un ($C_3 - C_6$ carbociclo) o heterociclo de 5-6 miembros.

[0114] Otro valor específico para R^{4b} es:

55

60



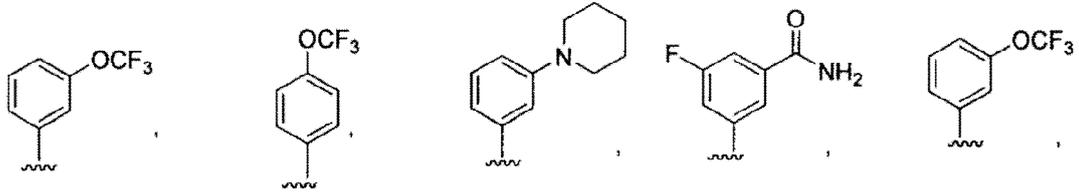
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

65 **[0115]** Otro valor específico para R^{4b} es arilo, heterociclo o heteroarilo, en donde arilo, heterociclo o heteroarilo están cada uno sustituido independientemente con uno o más grupos Z^7 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos

Z¹.

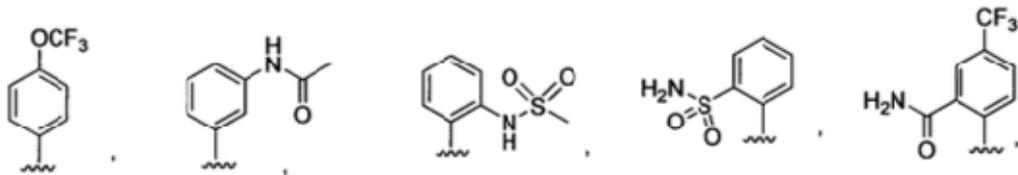
[0116] Otro valor específico para R^{4b} es:

5



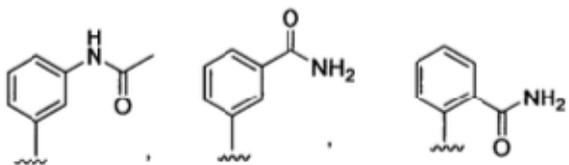
10

15



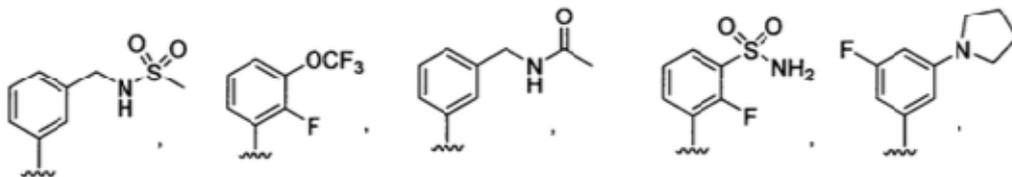
20

25



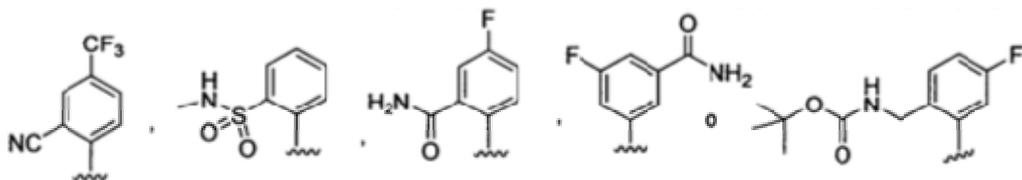
30

35



40

45



[0117] Otro valor específico para R⁴ es R^{4a}.

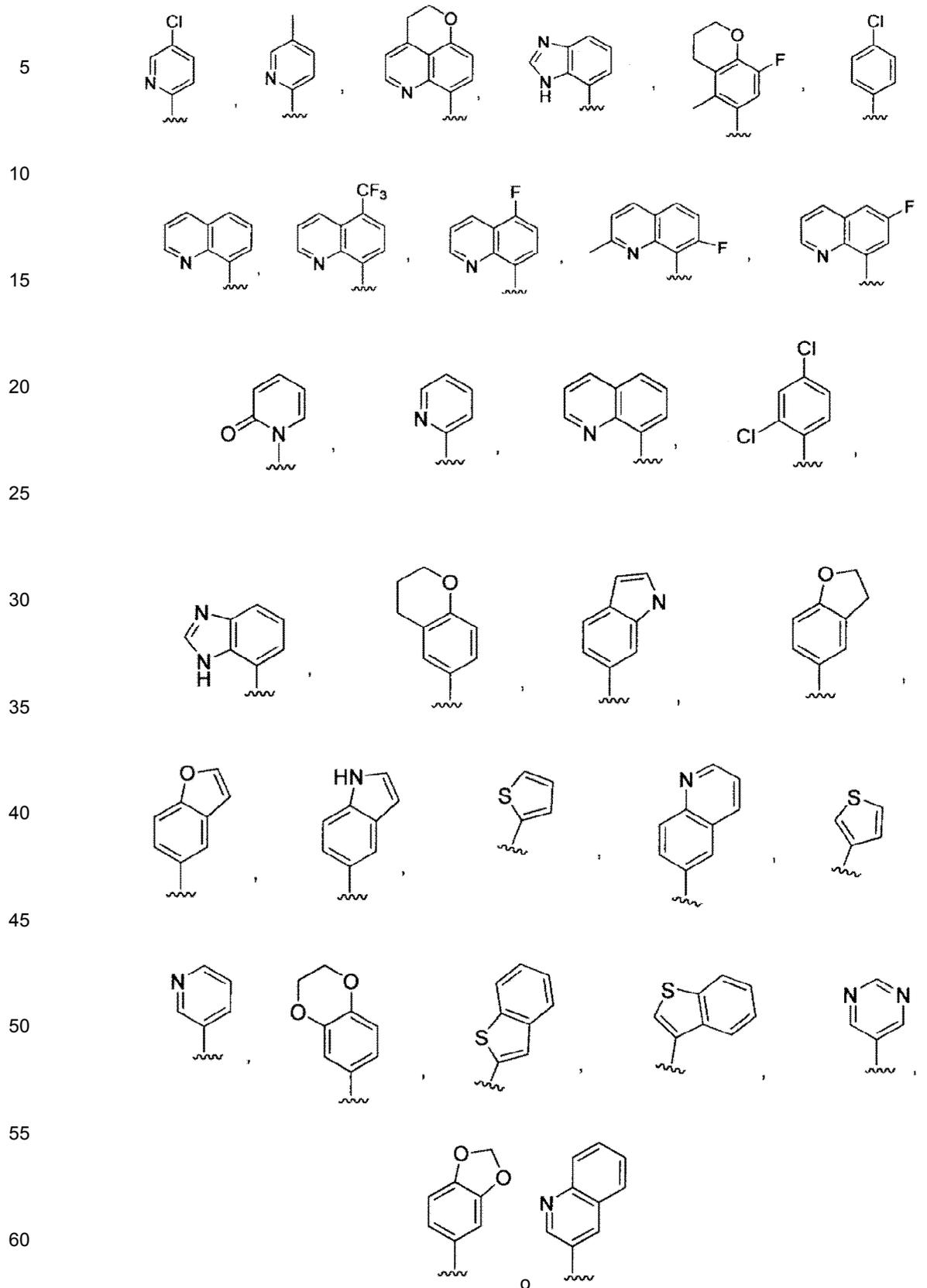
50

[0118] Un valor específico para R^{4a} es:

55

60

65

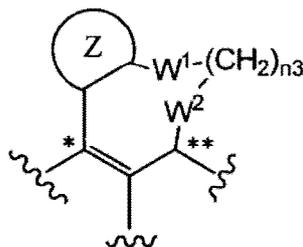


[0119] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un macroheterociclo o una macrocarbociclo, en donde cualquier macroheterociclo o

macrocarbociclo de R^4 y R^3 junto con los átomos a la que están unidos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y R^3 es H, (C_1-C_6) alquilo o $-O(C_1-C_6)$ alquilo.

5 [0120] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^4 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un macroheterociclo o un macrocarbociclo, en donde cualquier macroheterociclo o macrocarbociclo de R^4 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ; y R^3 es H.

10 [0121] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^4 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman el macroheterociclo o un macrocarbociclo que se fusiona además a un grupo Z;



25 donde:

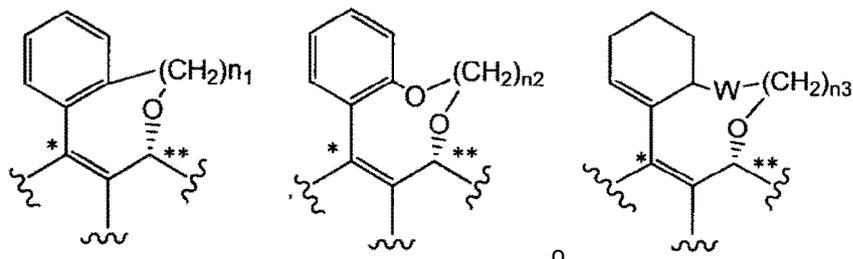
Z es arilo, heteroarilo o carbociclo (C_3-C_6);

n_3 es 2, 3 o 4;

W^1 y W^2 son cada uno independientemente O, NH o CH_2 ; y

30 en donde "*" indica el punto R^4 de unión del macroheterociclo o macrocarbociclo al compuesto de fórmula I y "**" indica el punto R^3 de unión del macroheterociclo o macrocarbociclo al compuesto de fórmula I, y en donde el macroheterociclo o una macrocarbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

35 [0122] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que, R^4 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman el macroheterociclo:



50 donde:

n_1 es 3 o 4; n_2 es 2, 3 o 4; n_3 es 2, 3 o 4; W es O, NH o N (C_1-C_4) alquilo; y en donde "*" denota el punto R^4 de unión del macroheterociclo al compuesto de fórmula I y "**" indica el punto R^3 de unión del macroheterociclo al compuesto de fórmula I; y en donde el macroheterociclo o una macrocarbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

[0123] Un valor específico para R^1 es R^{1b} .

55 [0124] Otro valor específico R^1 es R^{1a} .

[0125] Un valor específico para R^{1a} es H o halo.

60 [0126] Un valor específico para R^2 es R^{2b} .

[0127] Otro valor específico R^2 es R^{2a} .

[0128] Un valor específico para R^{2a} es H, halo o $-CH_3$.

65 [0129] Otro valor específico para R^{2a} es $-Cl$.

- [0130] Un valor específico para R⁵ es R^{5b}.
- [0131] Otro valor específico para R⁵ es R^{5a}.
- 5 [0132] Un valor específico para R^{5a} es H.
- [0133] Un valor específico para R⁶ es R^{6b}.
- [0134] Otro valor específico para R⁶ es R^{6a}.
- 10 [0135] Un valor específico para R^{6a} es H.
- [0136] Un valor específico para R⁷ es R^{7b}.
- 15 [0137] Otro valor específico para R⁷ es R^{7a}.
- [0138] Un valor específico para R^{7a} es H, -CH₃, CF₃ o halógeno.
- [0139] Un valor específico para R⁸ es R^{8b}.
- 20 [0140] Otro valor específico para R⁸ es R^{8a}.
- [0141] Otro valor específico para R^{8a} es H.
- 25 [0142] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{4b} se selecciona de:
- a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 30 b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- b) Espiro-heterociclo y heterociclo puenteado, en donde el espiro-heterociclo y el heterociclo puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- d) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo son cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.
- 35 [0143] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{4b} se selecciona de:
- a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 40 b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos opcionalmente forman un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo; y
- 45 c) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo son cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.
- [0144] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{4b} se selecciona de:
- 50 a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- 55 c) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo son cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.
- [0145] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R³ es (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno o -O(C₁-C₆) alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo o alqueno-(C₂-C₆) de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN, y en donde R³ es H.
- 60 [0146] Otro valor específico para R³ es -O(C₁-C₆) alquilo.
- [0147] Otro valor específico para R³ es -OtBu.
- 65 [0148] Otro valor específico para R³ es H.

[0149] Otro valor específico para R² es halo, H o -CH₃.

[0150] Otro valor específico para R² es cloro o -CH₃.

[0151] Otro valor específico para R² es -CH₃.

[0152] Otro valor específico para R¹ es H.

[0153] Otro valor específico para R⁶ es H.

[0154] Otro valor específico para R⁵ es H o (C₁-C₆) alquilo.

[0155] Otro valor específico para R⁵ es H o -CH₃.

[0156] Otro valor específico para R⁵ es H.

[0157] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

a) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo; y

c) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puente, en donde arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

[0158] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

a) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo;

b) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en donde el espiroheterociclo, el heterociclo fusionado y el heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

[0159] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

a) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

b) arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

[0160] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

a) heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

b) heterociclo fusionado, en donde heterociclo fusionado está sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0161] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

a) arilo bicíclico, arilo tricíclico, heterociclo bicíclico, heterociclo tricíclico, heteroarilo bicíclico y heteroarilo tricíclico, en donde el arilo bicíclico, el arilo tricíclico, el heterociclo bicíclico, el heterociclo tricíclico, el heteroarilo bicíclico y el heteroarilo tricíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados

cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

5 b) arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico tricíclico, heterociclilo fusionado bicíclico de heteroarilo y heterociclo fusionado tricíclico, en donde arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, heterociclo fusionado tricíclico bicíclico de heteroarilo y heterociclo fusionado tricíclico están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

10 **[0162]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

10 a) heterociclo bicíclico y tricíclico, en donde heterociclo bicíclico y tricíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

15 b) heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico, en donde heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico con heterociclo fusionado están sustituidos cada uno con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

20 **[0163]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

20 a) heterociclo bicíclico, heterociclo tricíclico, heteroarilo bicíclico y heteroarilo tricíclico en donde heterociclo bicíclico, heterociclo tricíclico, heteroarilo bicíclico y heteroarilo tricíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N(alquilo (C₁-C₆))₂, en donde el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

25 b) heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico, en donde heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico con heterociclo fusionado están sustituidos cada uno con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

30 **[0164]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

35 a) heterociclo tricíclico, donde el heterociclo tricíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

b) tricíclico heterociclo fusionado donde tricíclico heterociclo fusionado está sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

40 **[0165]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de:

45 a) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo; y

b) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en donde arilo, heteroarilo o espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

50 **[0166]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de arilo, heteroarilo, espiro-heterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en donde espiro-heterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado son cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

55 **[0167]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado son cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

60 **[0168]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ es heterociclo fusionado, en donde el heterociclo fusionado está sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

65 **[0169]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, heterociclo fusionado bicíclico de heteroarilo tricíclico y heterociclo fusionado tricíclico, en donde arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, heterociclo fusionado bicíclico de heteroarilo tricíclico y heterociclo fusionado tricíclico están sustituidos cada uno independientemente con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

[0170] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁴ se selecciona de heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico, en donde heterociclo fusionado bicíclico y heterociclo fusionado tricíclico con heterociclo fusionado están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

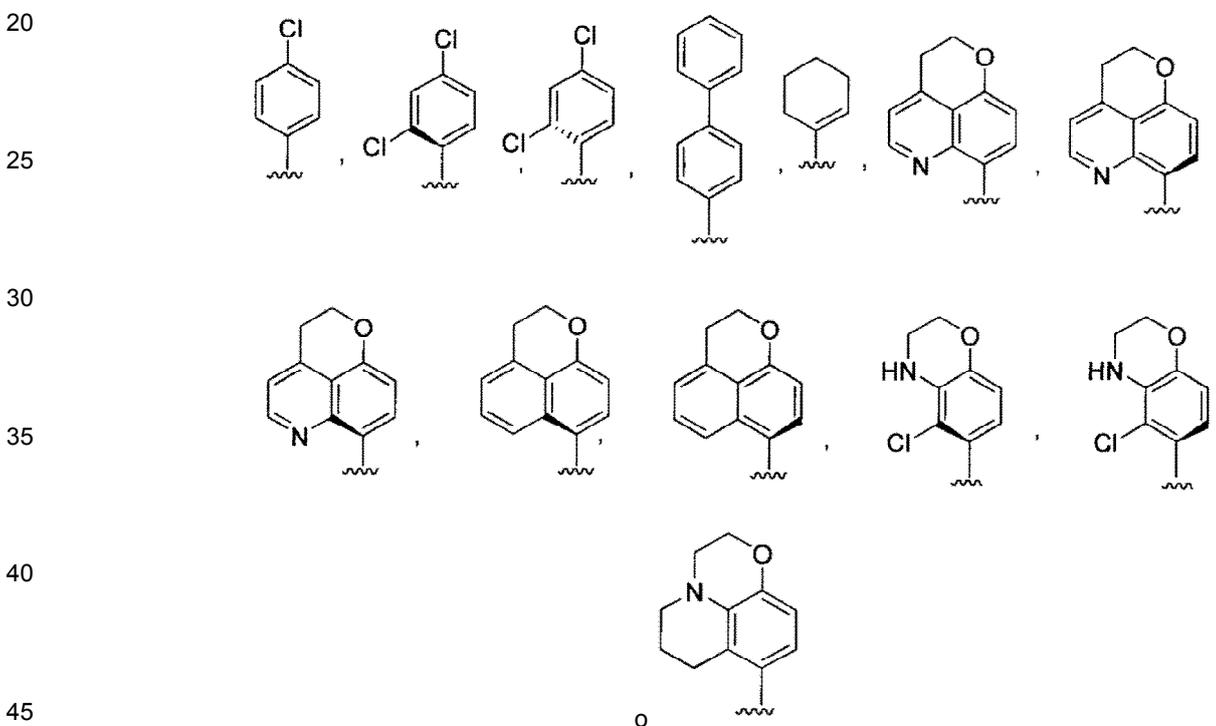
[0171] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R⁴ es heterociclo fusionado tricíclico, en donde el heterociclo fusionado tricíclico con heterociclo fusionado está sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0172] Un valor específico para Z¹⁰ es:

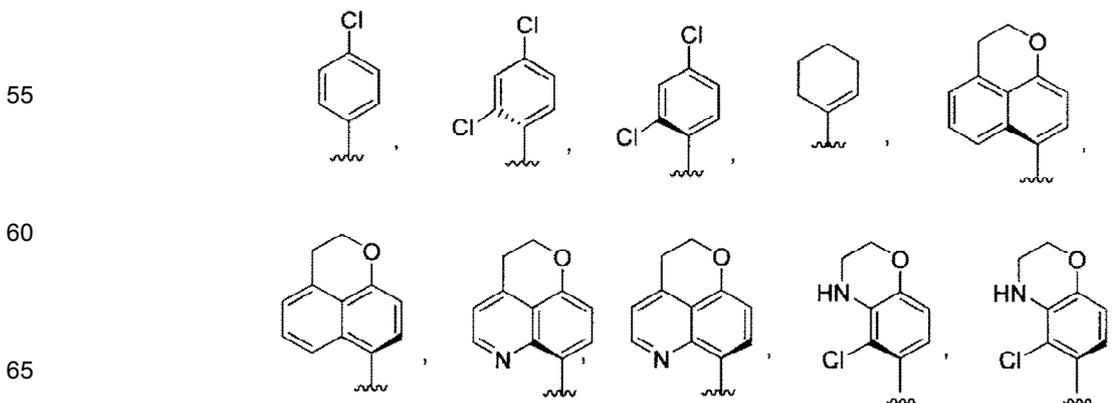
- i) halo, (C₁-C₆) haloalquilo; o
- ii) (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-(C₁-C₆) haloalquilo.

[0173] Otro valor específico para Z¹⁰ es halo.

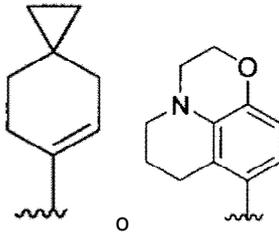
[0174] Otro valor específico para R⁴ es:



[0175] Otro valor específico para R⁴ es:



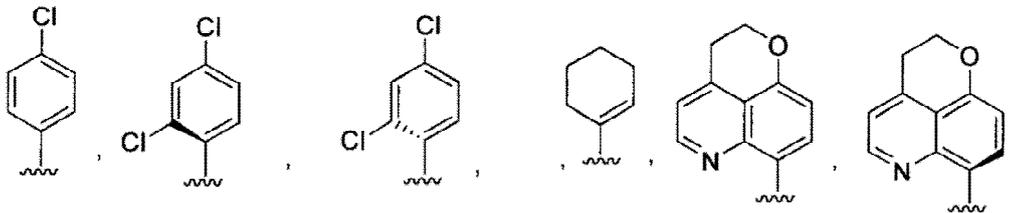
5



10

[0176] Otro valor específico para R⁴ es:

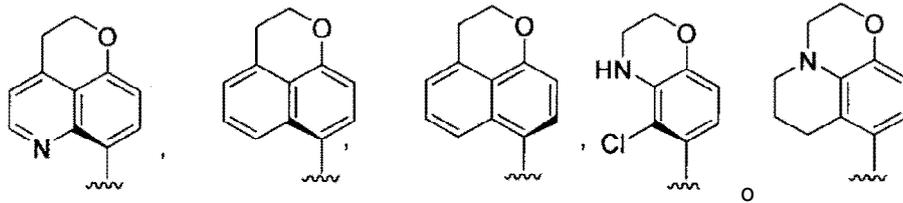
15



20

25

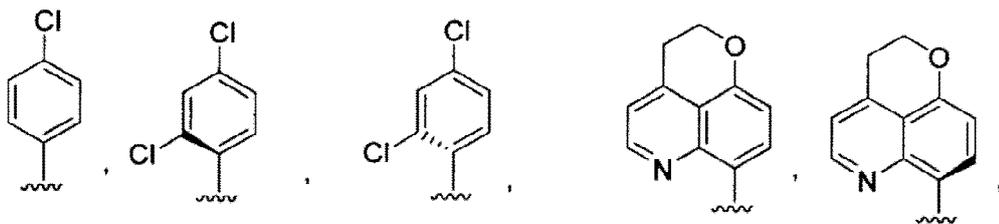
30



[0177] Otro valor específico para R⁴ es:

35

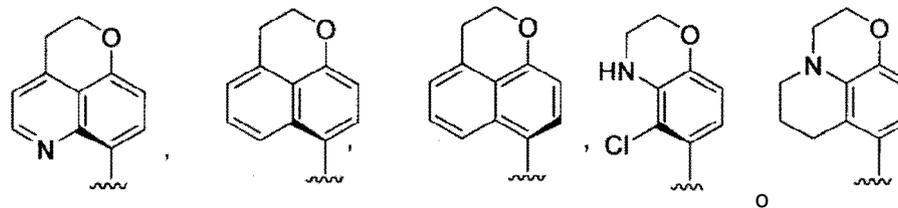
40



45

50

55

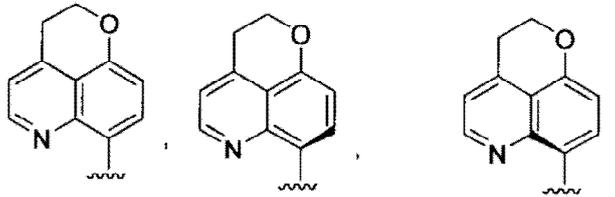


[0178] Otro valor específico para R⁴ es:

60

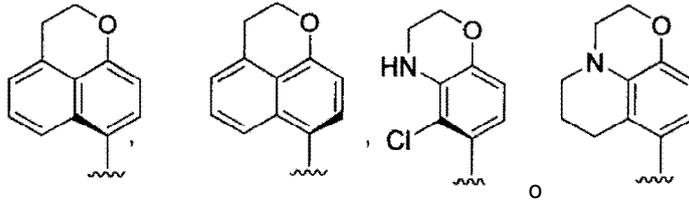
65

5



10

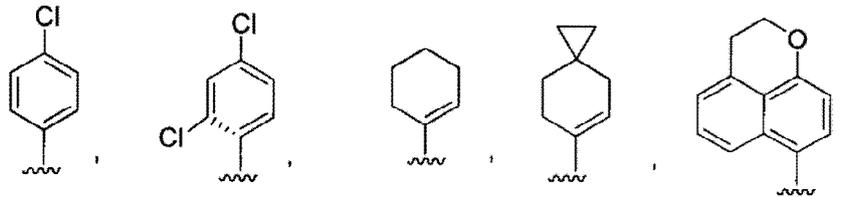
15



20

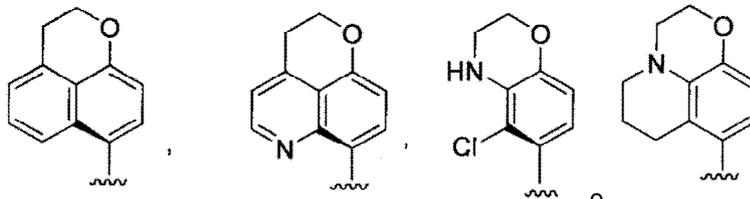
[0179] Otro valor específico para R⁴ es:

25



30

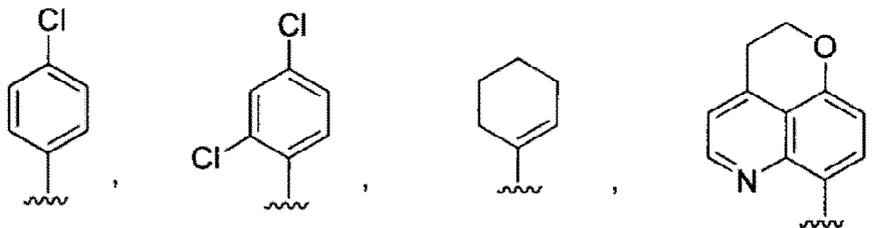
35



40

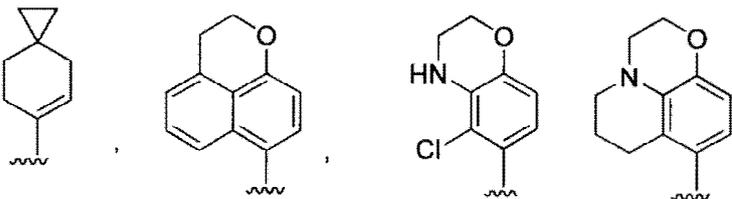
[0180] Otro valor específico para R⁴ es:

45



50

55

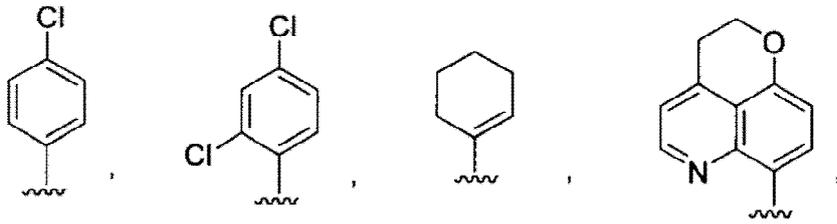


60

[0181] Otro valor específico para R⁴ es:

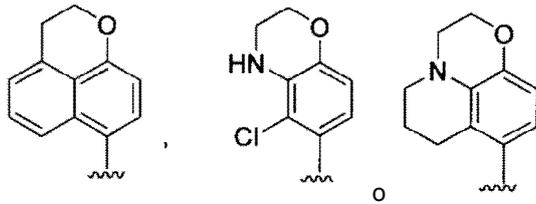
65

5



10

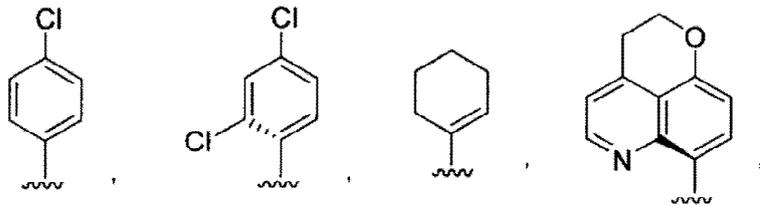
15



20

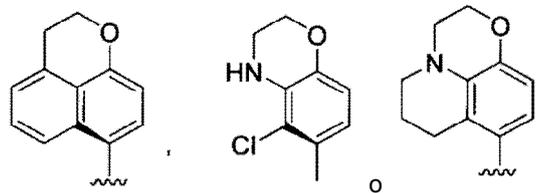
[0182] Otro valor específico para R⁴ es:

25



30

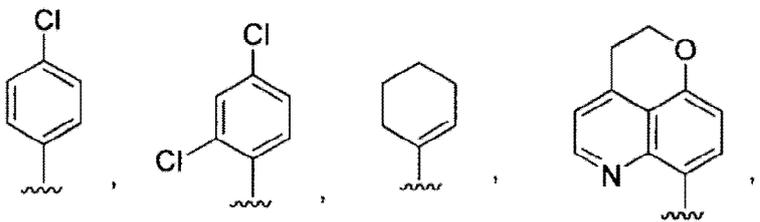
35



40

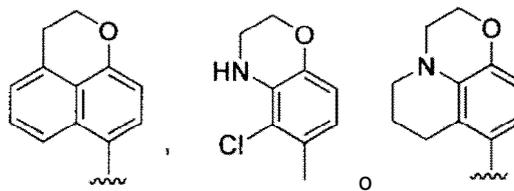
[0183] Otro valor específico para R⁴ es:

45



50

55

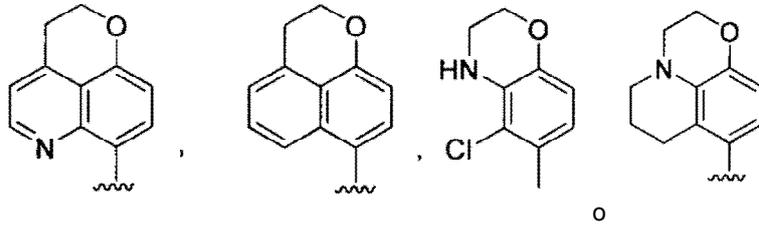


60

[0184] Otro valor específico para R⁴ es:

65

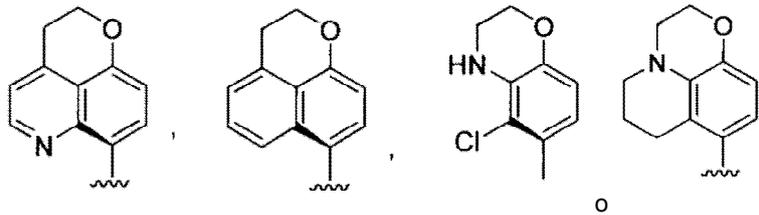
5



10

[0185] Otro valor específico para R⁴ es:

15

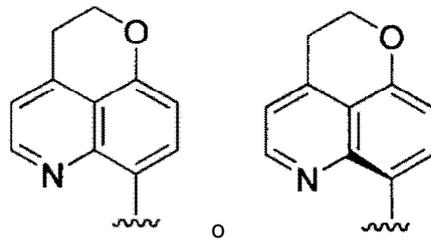


20

25

[0186] Otro valor específico para R⁴ es:

30

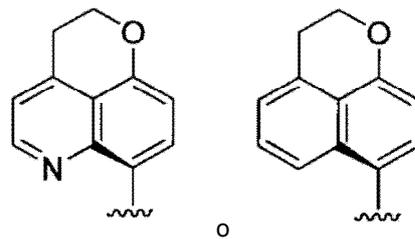


35

40

[0187] Otro valor específico para R⁴ es:

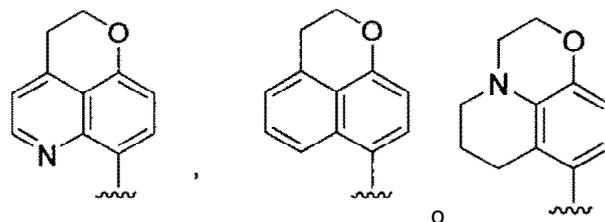
45



50

[0188] Otro valor específico para R⁴ es:

55

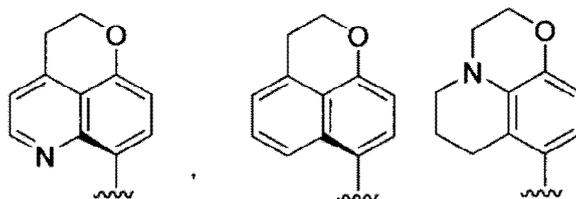


60

65

[0189] Otro valor específico para R⁴ es:

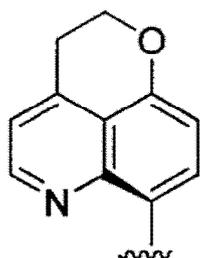
5



10

[0190] Otro valor específico para R⁴ es:

15

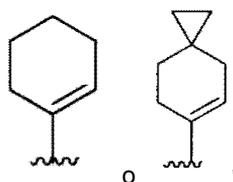


20

25

[0191] Otro valor específico para R⁴ es:

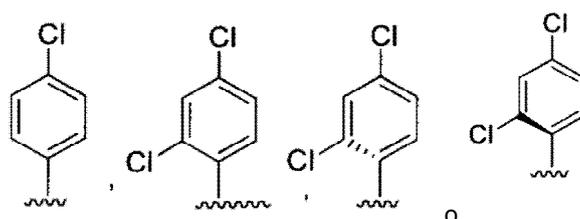
30



35

[0192] Otro valor específico para R⁴ es:

40



45

50

[0193] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que la estereoquímica del sustituyente R⁴ con respecto al carbono de fórmula I al cual está unido es la estereoquímica (R).

55

[0194] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que la estereoquímica del sustituyente R⁴ con relación al carbono de fórmula I al cual está unido es la estereoquímica (S).

60

[0195] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

65

- a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-

- 5 C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 10 e) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 15 f) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y -X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 20 g) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 25 h) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 30 i) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
- 35 j) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-O-C(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo -SO₂NR_eR_f, en donde cada (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0196] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- 40 a) H, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 45 c) -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 50 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 55 e) -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- f) -X(C₁-C₆) alquilo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde X es O;
- 60 g) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- h) arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos cada uno con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- 65 i) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
- j) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo -NR_eR_f, donde cada alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0197] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) H, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 5 c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰; d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 10 e) -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- 15 f) -X(C₁-C₆) alquilo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde X es O;
- g) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 20 h) arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos cada uno con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- i) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹; y
- 25 j) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo - NR_eR_f, donde cada alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0198] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) H, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- 30 b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰; d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 35 e) -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- 40 f) -X(C₁-C₆) alquilo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde X es O; y
- 45 g) -NR_eR_f.

[0199] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) haloalquilo; y
- 50 b) (C₁-C₆) haloalquilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0200] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- 55 b) (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo y arilo, en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- c) -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo y arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 60 d) -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
- e) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 65 f) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y

g) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo y (C₂-C₆) alquinilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

5 **[0201]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
 b) (C₂-C₆) alquinilo y arilo, en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
 c) -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de (C₃-C₇) cicloalquilo y arilo, en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
 10 d) -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquinilo-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 e) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 15 f) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 g) (C₁-C₆) haloalquilo y (C₂-C₆) alquinilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

20 **[0202]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
 b) (C₂-C₆) alquinilo y arilo, en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 25 d) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

30 **[0203]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo; y
 b) (C₂-C₆) alquinilo y arilo, en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (C₁-C₆) alquilo.

35 **[0204]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo y (C₂-C₆) alquinilo.

[0205] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- 40 a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenoilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenoilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 45 b) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alquenoilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde -X(C₂-C₆) alquenoilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 50 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 d) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 60 e) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo y (C₂-C₆) alquinilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 65 f) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-O-C(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo -SO₂NR_eR_f, en donde cada uno (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0206] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- 5 a) -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquínilo-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquínilo-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 b) -X(C₁-C₆) alquilo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde X es O;
 (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 10 d) arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos cada uno con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 e) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquénilo y (C₂-C₆) alquínilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquénilo y (C₂-C₆) alquínilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 15 f) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, donde alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0207] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ es (C₁-C₆) haloalquilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0208] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- 25 a) -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y-(C₂-C₆) alquínilo-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y-(C₂-C₆) alquínilo-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 b) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 c) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 30 d) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo y (C₂-C₆) alquínilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo y (C₂-C₆) alquínilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

[0209] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y-(C₂-C₆) alquínilo-arilo, en donde -(C₂-C₆) alquínilo-(C₃-C₇) carbociclo y-(C₂-C₆) alquínilo-arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹;
 40 b) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 c) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 d) (C₁-C₆) haloalquilo y (C₂-C₆) alquínilo, en donde (C₁-C₆) haloalquilo y (C₂-C₆) alquínilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

[0210] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R⁷ se selecciona de:

- a) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 50 b) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

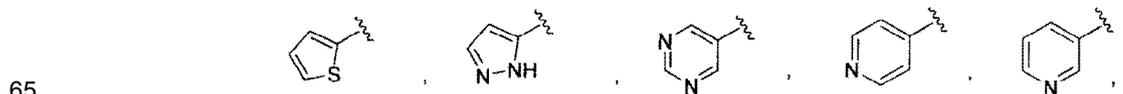
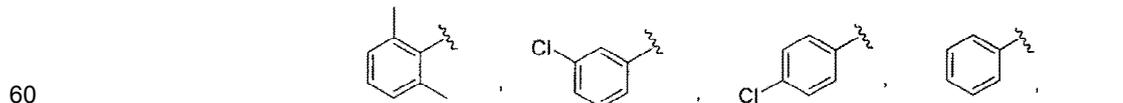
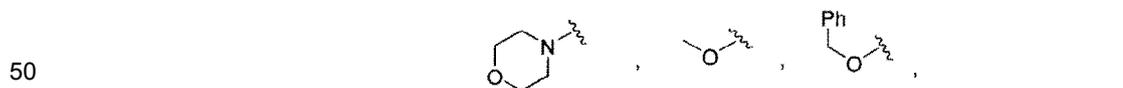
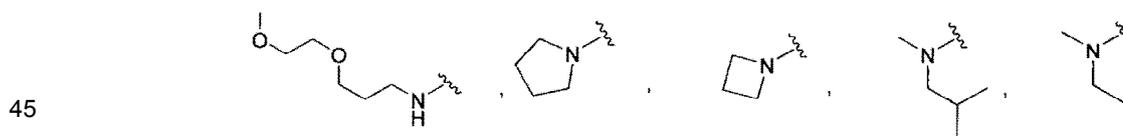
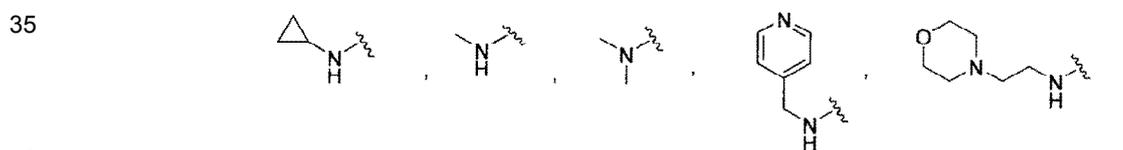
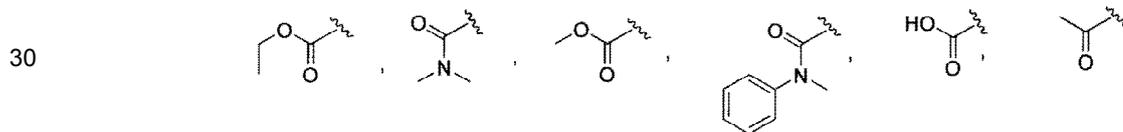
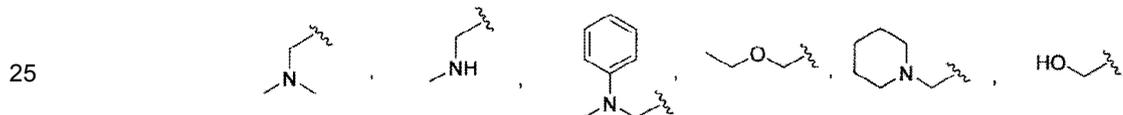
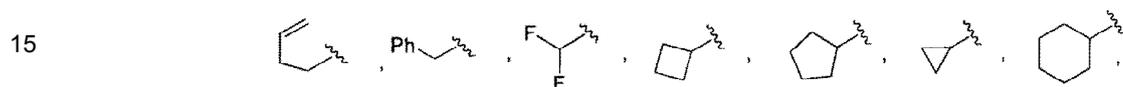
[0211] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{7a} se selecciona de:

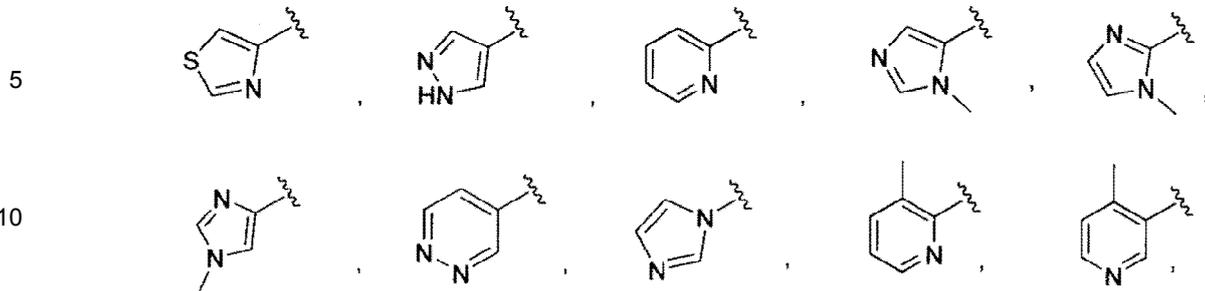
- a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
 55 b) (C₂-C₆) alquénilo, (C₂-C₆) alquínilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
 c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquénilo, (C₂-C₆) alquínilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
 60 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹ cadaR, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquénilo, (C₂-C₆) alquínilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo,

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z^{10} , y en donde R^{7a} no es OH.

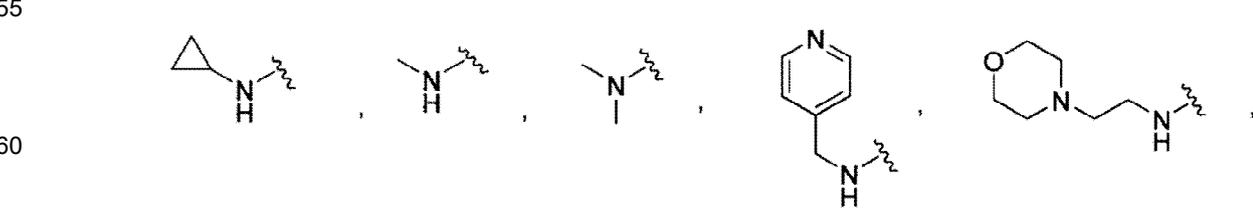
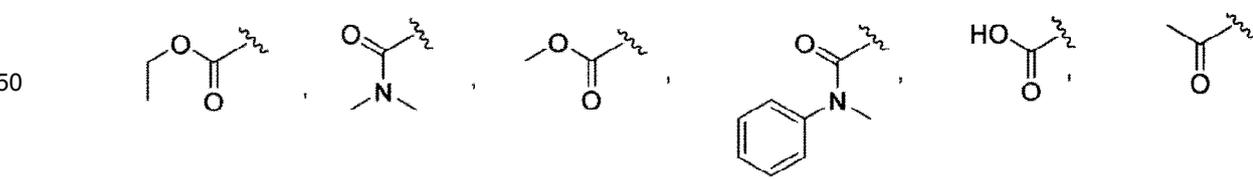
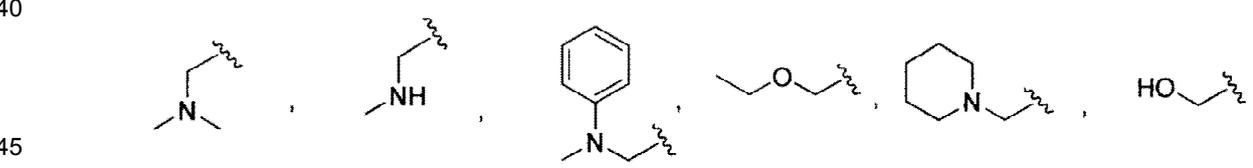
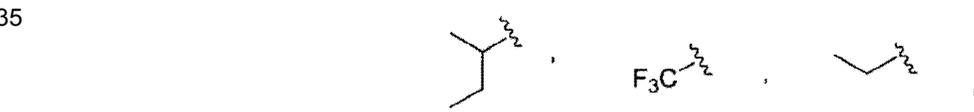
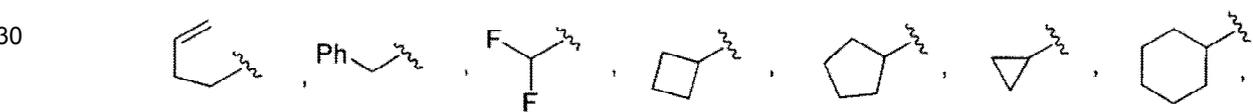
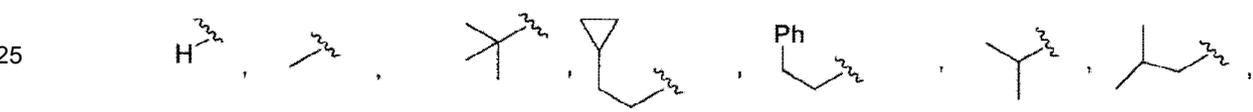
5 **[0212]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^7 tiene cualquiera de los valores anteriormente citados para R^7 proporcionado R^7 no es OH.

[0213] Otro valor específico para R^7 es:

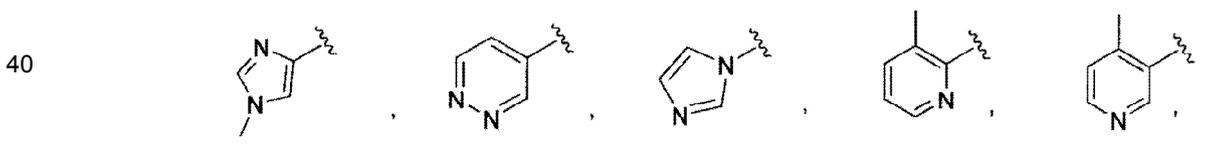
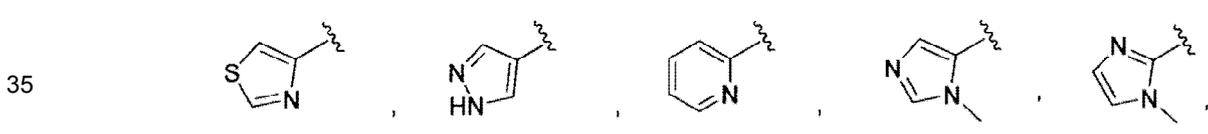
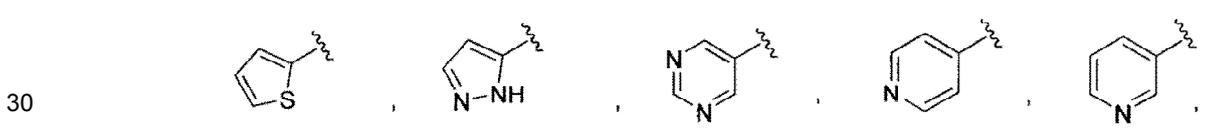
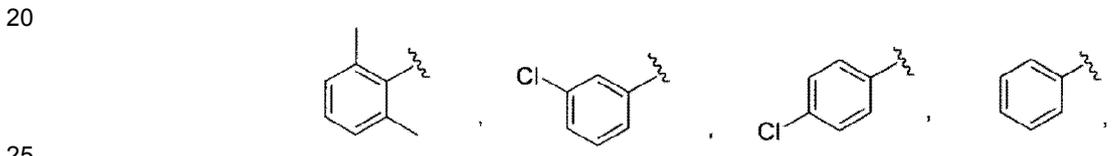
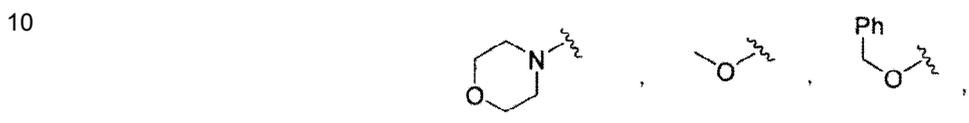
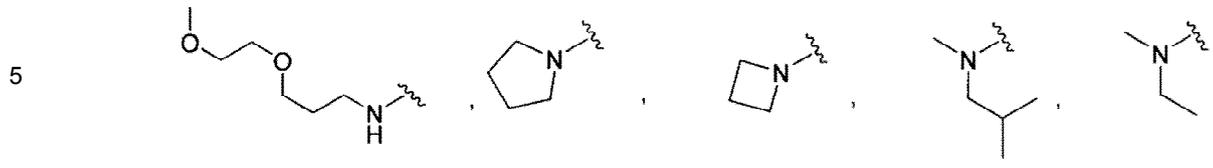




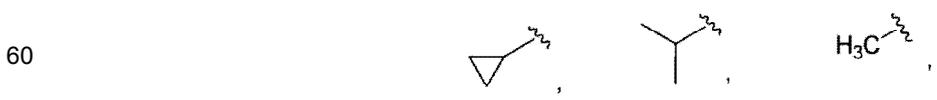
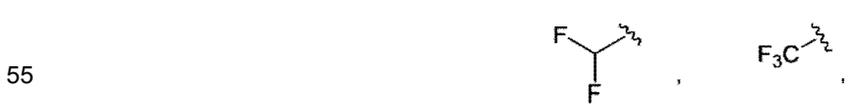
[0214] Otro valor específico para R⁷ es:



65



50 [0215] Otro valor específico para R⁷ es:



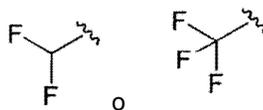
[0216] Otro valor específico para R⁷ es:

5



[0217] Otro valor específico para R⁷ es:

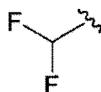
10



15

[0218] Otro valor específico para R⁷ es:

20



[0219] Otro grupo específico de compuestos de fórmula In, Io, Ip e Iq son compuestos en los que W es un heteroarilo compuesto de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

[0220] Otro grupo específico de compuestos de fórmula In, Io, Ip y Iq son compuestos en los que W es imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

[0221] Un valor específico para Z¹ es -(C₁-C₆) alquilo o arilo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, o arilo de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -heteroarilo, -heterociclo, -heteroarilo, -Oheterociclo, -NH-heteroarilo, -NH heterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d.

[0222] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{13a} se selecciona de:

a) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y

b) -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ es independientemente seleccionado de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; siempre que R^{13a} no sea H.

[0223] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^{13a} se selecciona de:

a) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y

b) -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹.

[0224] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R¹³ se selecciona de:

- 5 a) R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 10 b) -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo - R¹¹, -SO₂- R¹¹, -C(=O)- R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 15 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- d) arilo, heteroarilo, heterociclo, donde arilheteroarilo y heterociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 20 e) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino son cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- 25 f) -(C₁-C₆) alquilo - NR_eR_f, en donde -(C₁-C₆) alquilo -NR_eR_f está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

[0225] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R¹³ se selecciona de:

- 30 a) R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- b) -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇), y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo - R¹¹, -SO₂- R¹¹, -C(=O)- R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 35 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 40 d) arilo, heteroarilo, heterociclo, donde arilheteroarilo y heterociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 45 e) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino son cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- f) -(C₁-C₆) alquilo - NR_eR_f, donde cada alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹.

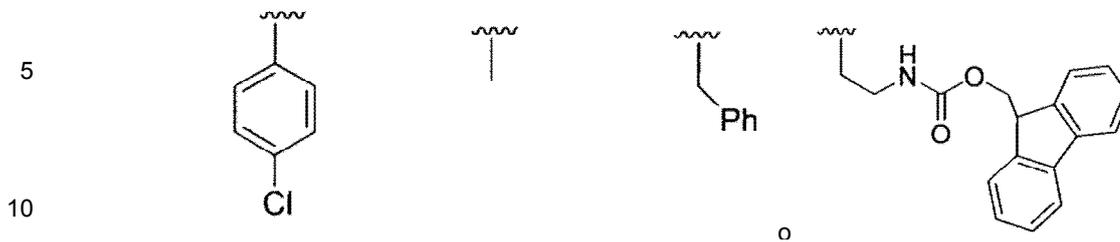
[0226] Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R¹³ se selecciona de:

- 55 a) R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₆) alquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y
- b) -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H y (C₁-C₆) alquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹ cada R, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, (C₁-C₆) alquilo y arilo, en donde arilo, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹.

[0227] Otro valor específico para R¹³ es H.

[0228] Otro valor específico para R¹³ es:

65



[0229] Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R_g se selecciona independientemente de $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

[0230] En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula I:

en donde:

25 G^1 es N; G^2 es CR^8 ; y el enlace discontinuo es un doble enlace; o
 G^1 es CR^5 ; G^2 es N; y el enlace discontinuo es un doble enlace; o
 G^1 es CR^5 ; G^2 es NR^{13} ; el enlace discontinuo es un enlace simple; y R^7 es un grupo oxo (=O); R^2 es R^{2a} o R^{2b} ;
 R^3 es R^{3a} o R^{3b} ;
 R^3 es R^{3a} o R^{3b} ;
 R^4 es R^{4a} o R^{4b} ;
 R^5 es R^{5a} o R^{5b} ;
 R^6 es R^{6a} o R^{6b} ;
 R^7 es R^{7a} o R^{7b} ;
 R^8 es R^{8a} o R^{8b} ;
 R^{13} es R^{13a} o R^{13b} ;
 R^{1a} se selecciona de:

35 a) H, halo, alquilo (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) haloalquilo;
b) (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_3-C_7) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
c) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} ; en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
d) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(=O)-N(R^9)R^{10}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$; en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) cicloalquilo; y

40 cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

50 en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z^{10} ;

R^{1b} se selecciona de:

55 a) $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{14} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2NR_bR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heteroarilo $-(C_2-C_6)$ alquino-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo- Z^1 o halo- (C_1-C_6) alquilo- Z^3 ; en donde (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;

- b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ; en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- c) alquilo (C_1-C_6); en donde (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- d) $-X(C_1-C_6)$ alquilo, $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-X(C_2-C_6)$ alqueno, $-X(C_2-C_6)$ alquino y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo; en donde (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) haloalquilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z^3 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y en donde (C_2-C_6), alquino- (C_2-C_6) alquino y (C_3-C_7) carbociclo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;
- e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -arilo, Xheteroarilo y Xheterociclo; donde arilheteroarilo y heterociclo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^5 y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ;
- f) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno, y (C_2-C_6) alquino; en donde (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^6 y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ; y
- g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(O)-NR_eR_f$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2NR_eR_f$; en donde cada (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

R^{2a} se selecciona de:

- a) H, (C_1-C_6) alquilo y $-O(C_1-C_6)$ alquilo;
- b) (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo, halo, nitro y ciano;
- c) $C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} ; en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo y heterociclo y heteroarilo; en donde arilo, heterociclo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z^{11} ;
- d) $-OH$, $-O(C_2-C_6)$ alqueno, $-O(C_2-C_6)$ alquino, $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilo, $-O$ arilo, $-O$ heterociclo y $-O$ heteroarilo; y
- e) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(=O)-N(R^9)R^{10}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$; en donde cada R^9 se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) cicloalquilo; y cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{2b} se selecciona de:

- a) $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ cicloalquilo (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-S(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{14} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo $C(O)-O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $O-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^{13} , $-(C_3-C_7)$ halo- carbociclo, $-NR_aSO_2NR_bR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo - Z^1 o haloalquilo (C_1-C_6) - Z^3 ; en donde (C_1-C_6) alquilo, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ; en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C_3-C_7) carbociclo o heterociclo en donde el (C_3-C_6) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- c) alquilo (C_1-C_6); en la que (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ;
- d) $-X(C_1-C_6)$ alquilo, $X(C_1-C_6)$ haloalquilo, $X(C_2-C_6)$ alqueno, $-X(C_2-C_6)$ alquino y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo; en donde (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) haloalquilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z^3 y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 ; y en donde (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino y (C_3-C_7) carbociclo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 y

opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -arilo, -heteroarilo y -heterociclo; en donde el arilheteroarilo y el heterociclo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3,4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo, y (C₂-C₆) alquinilo; donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenoilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y

g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{3a} es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₆) -cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₁-C₆) alquilo-arilo, -(C₁-C₆) alquilo-heterociclo, -(C₁-C₆) alquilo-heteroarilo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₂-C₆) alquenoilo, -O(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₃-C₇) cicloalquilo, -Oarilo, -O(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-arilo, -O(C₁-C₆) alquilo-heterociclo y -O(C₁-C₆) alquilo-heteroarilo; en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alquenoilo o (C₂-C₆) alquinilo de R^{3a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN; y en donde cualquier (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo de R^{3a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo, halo, oxo y -CN; y R^{3a} es H;

R^{3b} es -(C₃-C₇) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) OH, alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₂-C₆) alquenoilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-O-(C₂-C₆) alquinilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₂-C₆) alquenoilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-S-(C₂-C₆) alquinilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₂-C₆) alquenoilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-S(O)-(C₂-C₆) alquinilo Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₂-C₆) alquenoilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-SO₂-(C₂-C₆) alquinilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquilo-NR_aR_b, -(C₂-C₆) Oalquilo(O)-NR_cR_d, -(C₂-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-OR_b, -(C₂-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-NR_aR_b, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_cR_d, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂NR_cR_d, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂Oarilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo (C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) alquilo - NR_aSO₂-(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₆) alquilo NR_aSO₂-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo(C₃-C₇ carbociclo), -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-arilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂ heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-IOC(O)-NR_cR_d, -O(C₁-C₆) alquilo- NR_a-C(O)-OR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_a-C(O)-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquilo NR_aSO₂-(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-halo(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₂-C₆) alquenoilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₁-C₆) alquilo -NR_aSO₂-(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo NR_aSO₂-halo(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-arilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heteroarilo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-NR_aR_b, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂-(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂NR_cR_d, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-NR_aSO₂Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂ heteroarilo o -SO₂ heterociclo; donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, arilo, (C₃-C₇) carbociclo, heteroarilo o heterociclo de R^{3b} está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y R^{3b} es H, (C₁-C₆) alquilo o -O(C₁-C₆) alquilo; o R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclo o (C₃-C₇) carbociclo que heterociclo o (C₃-C₇) carbociclo de R^{3b} y R^{3b'} junto con el carbono al que están unidos se sustituye opcionalmente con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{4a} se selecciona de arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo de R^{4a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂; en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo;

R^{4b} se selecciona de:

a) (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo y (C₂-C₆) alquinilo; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo o (C₂-C₆) alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

b) (C₃-C₁₄) carbociclo; en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo;

b) Espiro-heterociclo o heterociclo puenteado; en donde espiro-heterociclo o heterociclo puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; o en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo; y

d) arilo, heteroarilo, heterociclo espiro, fusionado o puenteado; donde arilo, heteroarilo, o heterociclo espiro, fusionado, o puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; o

R⁴ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un macroheterociclo o una macrocarbociclo en donde cualquier macroheterociclo o macrocarbociclo de R⁴ y R³ junto con los átomos a los que están unidos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y R^{3b} es H o (C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo.

R^{5a} se selecciona de:

- a) halo, nitro y ciano;
- 5 b) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 10 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R) R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo; y

15 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{5b} se selecciona de:

- 20 a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alk-ilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo(O)-(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₆) carbociclo, -(C₁-C₆) alquiloSO₂(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 25 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 30 c) (C₁-C₆) alquilo; en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 35 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo; en donde (C₁-C₆) alquilo o (C₁-C₆) haloalquilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y en donde (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino y (C₃-C₇) carbociclo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 40 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo; en donde heteroarilo de arilo son heterociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2,3,4 o 5) grupos Z¹;
- 45 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, y (C₂-C₆) alquino; donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido independientemente con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 50

R^{6a} se selecciona de:

- 55 a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo, y (C₁-C₆) haloalquilo
- b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo o heteroarilo;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
- 60 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰; en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo; y

65 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹⁰;

R^{6b} se selecciona de:

- 5
- a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -halo(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o-halo (C₁-C₆) alquilo-Z³; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 10
- b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 15
- b) (C₁-C₆) alquilo; en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 20
- d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alquenilo, -X(C₂-C₆) alquinilo y -X(C₃-C₇) carbociclo; en donde (C₁-C₆) alquilo o (C₁-C₆) haloalquilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y en donde (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo y (C₃-C₇) carbociclo están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 25
- e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo que heteroarilo arilo y heterociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;
- 30
- f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo, y (C₂-C₆) alquinilo; en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alquenilo y (C₂-C₆) alquinilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3,4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- 35
- g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido independientemente con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{7a} se selecciona de:

- 40
- a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- b) (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo -SO₂-R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
- 45
- d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰; en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo; y
- 50
- cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹⁰;

R^{7b} se selecciona de:

- 60
- a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquenilo-arilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquenilo-heterociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquinilo-arilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquinilo-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o -
- 65

halo(C₁-C₆) alquilo-Z³; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

5 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo en donde el (C₃-C₆) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

10 c) (C₁-C₆) alquilo; en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

15 d) -X(C₁-C₆) alquilo, X(C₁-C₆) haloalquilo, X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo; en donde (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y en donde (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino y (C₃-C₇) carbociclo están cada uno sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

20 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo; en donde arilo, heteroarilo y heterociclo están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

25 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino; en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y

30 g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

R^{8a} se selecciona de:

a) halo, nitro y ciano;

35 b) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;

40 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰; en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo; y

45 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{8b} se selecciona de:

50 a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, halo(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o-halo (C₁-C₆) alquilo-Z³; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

55 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

60 c) (C₁-C₆) alquilo; en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

65 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo; en donde (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos

Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y en donde cualquier (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alqueno y (C₃-C₇) carbociclo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

5 arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo en los que cualquier arilheteroarilo y heterociclo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

10 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alqueno; en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alqueno están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido independientemente con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

15 R^{13a} se selecciona de:

20 R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹; y

25 b) -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰; en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo; y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

30 R^{13b} se selecciona de:

35 a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, halo(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno heterociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o - halo (C₁-C₆) alquilo-Z³, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo; en donde (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alqueno, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

45 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado; en donde carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado o un carbociclo bicíclico puenteado están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

50 b) (C₁-C₆) alquilo; en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

55 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alqueno y -X(C₃-C₇) carbociclo; en donde (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y en donde cualquier (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alqueno y (C₃-C₇) carbociclo están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

60 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo en donde cualquier arilheteroarilo y heterociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹;

65 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alqueno; en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alqueno están cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y g) -C(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f; en donde cada (C₁-C₆) alquilo está sustituido independientemente con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4

o 5) grupos Z¹;

- o cualquiera de R^{5a} y R^{6a}, R^{6a} y R^{7a}, R^{7a} y R^{8a}, R¹ y R⁸, R¹ y R² o R¹ y R¹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde el carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;
- o cualquiera de R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁷ o R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde el carbociclo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros están cada uno independientemente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z⁷ o Z⁸; en donde cuando dos grupos Z⁷ son en el mismo átomo de los dos grupos Z⁷, junto con el átomo al que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;
- o cualquiera de R¹ y R⁸, R¹ y R² o R¹ y R¹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde el carbociclo de 5 ó 6 miembros o un 4, 5, 6 o heterociclo de 7 miembros son cada uno independientemente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z⁷ o Z⁸; en donde cuando dos grupos Z⁷ son en el mismo átomo de los dos grupos Z⁷, junto con el átomo al que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;
- X se selecciona independientemente de O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆) alquiloO-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)O-, -(C₁-C₆) alquiloS-, -(C₁-C₆) alquiloS(O)-, -(C₁-C₆) alquiloSO₂-;
- cada Z¹ se selecciona independientemente de halo, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -arilo, heteroarilo, heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₂-C₆) alquenoilo, -O(C₂-C₆) alquinilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halo- carbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₂-C₆) alquenoilo, -S(C₂-C₆) alquinilo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alquenoilo, -S(O)(C₂-C₆) alquinilo, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O) arilo, -S(O) carbociclo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₂-C₆) alquenoilo, -SO₂(C₂-C₆) alquinilo, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo le, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_a, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo o heterociclo de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
- cada Z² se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, espiro-heterociclo, heterociclo puenteado, carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico puenteado, NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z³ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, - arilo, heterociclo, heteroarilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₃-C₇) carbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo(C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, -arilo, -heterociclo, -heteroarilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁵ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -NR_aSO₂(C₁-C₆) alquilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquenoilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquinilo, -NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heterociclo, -NR_aC(O)alquilo, -NR_aC(O)alquenoilo, -NR_aC(O)alquinilo, -NR_aC(O)(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aC(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aC(O)arilo, -NR_aC(O)heteroarilo, -NR_aC(O)heterociclo, NR_aC(O)NR_cR_d y NR_aC(O)O_b;
- cada Z⁶ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aR_a, NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -(C₃-C₇) halocarbociclo, - arilo, -heteroarilo, -heterociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₁-C₆) alquilo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) halo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂ halo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heterociclo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁷ se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquenoilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquenoiloOH, -(C₂-C₆) alquinilo-Z¹², -(C₂-C₆) alquinilo-OH, -(C₁-C₆) haloalquilo-Z¹², -(C₁-C₆) haloalquiloOH, -(C₃-

5 C₇) carbociclo-Z¹², -(C₃-C₇) carbocicloOH, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a,
 -(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -arilo, -heteroarilo, -heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -O(C₂-C₆) alquenoilo, -O(C₂-C₆)
 alquinoilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -O(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -
 10 O(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -O(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -S(C₂-
 C₆) alquenoilo, -S(C₂-C₆) alquinoilo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆)
 alquiloNR_cR_d, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -
 S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alquenoilo, -S(O)(C₂-C₆) alquinoilo, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo,
 -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -
 S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₂-C₆)
 15 alquenoilo, -SO₂(C₂-C₆) alquinoilo, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂
 arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -SO₂(C₁-C₆)
 alquiloNR_aSO₂R_a, -SO₂NR_cR_d, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)
 carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)NR_cR_d, y-OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆)
 alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo o heterociclo de Z⁷ está
 20 opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b,
 heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
 cada Z⁸ se selecciona independientemente de -NO₂ o -CN;
 cada Z⁹ se selecciona independientemente de -(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo;
 cada Z¹⁰ se selecciona independientemente de

20 i) halo, oxo, tioxo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo (C₁-C₆) alquilo-, -
 OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -SO(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -NH₂,
 -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;
 25 ii) (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-(C₁-C₆) haloalquilo, o -O-(C₁-C₆) alquilo; y
 iii) arilo, heterociclo y heteroarilo, cuyo arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo,
 alquilo (C₁-C₆) o COOH;

30 cada Z¹¹ se selecciona independientemente de Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄) alquilo, -C(=O)-N((C₁-C₄)
 alquilo)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)heterociclo y -C(=O)heteroarilo;
 cada Z¹² se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, -(C₃-C₇)
 halocarbociclo, -(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₃-C₇) carbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -
 Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -Shalo (C₃-C₇) carbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -
 S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) halo (C₃-C₇) carbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O)
 35 heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -
 SO₂ heteroarilo, -NR_aR_a, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -
 NR_aSO₂Oarilo;
 cada Z¹³ se selecciona independientemente de -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆)
 alquilo, -O(C₂-C₆) alquenoilo, -O(C₂-C₆) alquinoilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇)
 40 halocarbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₂-C₆) alquenoilo, -S(C₂-C₆) alquinoilo, -S(C₁-
 C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆)
 alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alquenoilo, -S(O)(C₂-C₆) alquinoilo, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇)
 halo-carbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₂-C₆) alquenoilo, -SO₂(C₂-
 C₆) alquinoilo, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂
 45 heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -
 NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -
 OC(O)NR_cR_d; en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇)
 carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo o heterociclo de Z¹³ está opcionalmente sustituido con uno o más
 (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -
 Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
 50 cada Z¹⁴ se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo,
 -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-
 C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a; en donde cualquier -(C₃-C₇) halocarbociclo de Z¹⁴ está opcionalmente
 sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo,
 heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
 55 cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo,
 heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆) alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆) alquilo; en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-
 C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, o heteroarilo de R_a está opcionalmente
 sustituido con halógeno, OH y ciano; cada R_b es independientemente -(C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₂-C₆)
 alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆) alquilo-, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆) alquilo-; en donde
 60 cualquier (C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, o heteroarilo de
 R_b está opcionalmente sustituido con halógeno, OH y ciano; R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente
 de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-C₇) carbociclo, arilo, arilo (C₁-C₆) alquilo, heterociclo,
 heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆) alquilo- en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆) alquenoilo, -(C₂-C₆) alquinoilo, (C₃-
 C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, o heteroarilo de R_c o R_d está opcionalmente sustituido por halógeno, OH y ciano; o
 65 R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; donde cualquier heterociclo de R_c y R_d
 junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o ciano;

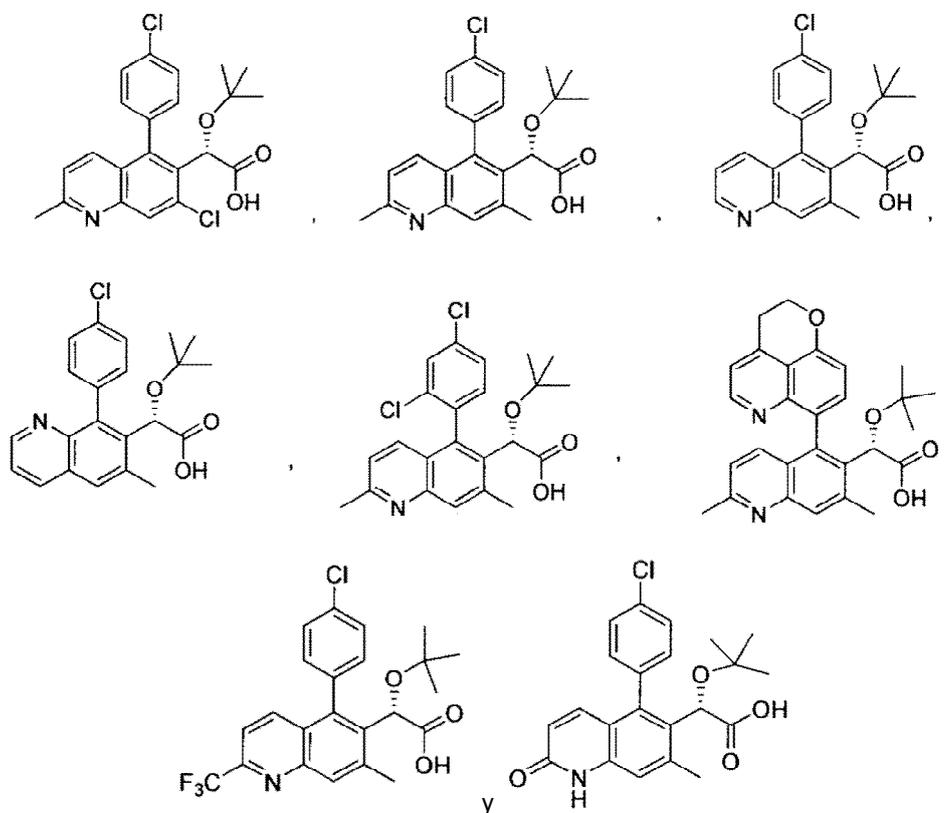
5 cada R_e se selecciona independientemente de $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo o (C_3-C_7) carbociclo en donde (C_1-C_6) alquilo o (C_3-C_7) carbociclo está sustituido por uno o más Z_d y opcionalmente sustituido con uno o más Z_i ; $-(C_2-C_6)$ haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, o $-(C_2-C_6)$ alquino donde cualquier haloalquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más Z_i ; arilo, heterociclo o heteroarilo en donde arilo, heterociclo o heteroarilo está sustituido por uno o más Z_i ;

10 cada R_f se selecciona independientemente de $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- Z^6 , $-SO_2R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$, o $-C(O)NR_eR_g$; y

15 cada R_g se selecciona independientemente de $-OR_a$, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo (C_1-C_6) haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo o heteroarilo en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) carbociclo $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo o heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z_i ;

o una sal del mismo

15 **[0231]** En una realización, los compuestos de fórmula I incluyen:



y sus sales

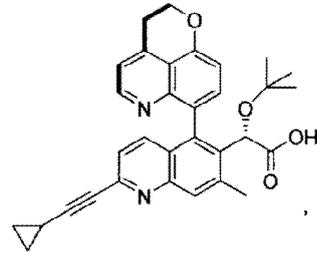
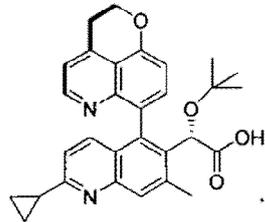
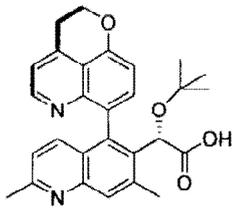
55 **[0232]** En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen:

60

65

65

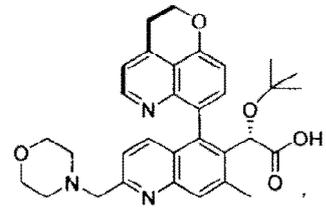
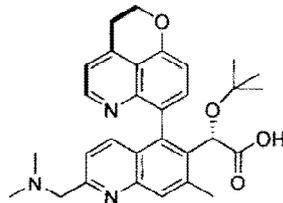
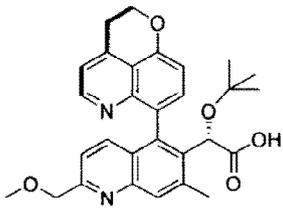
5



10

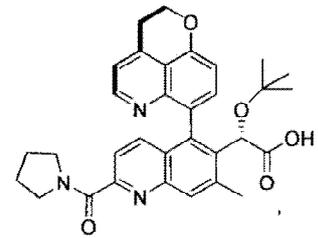
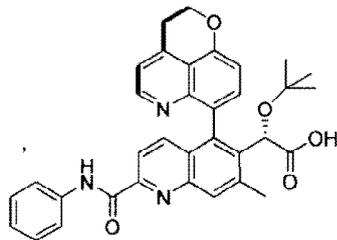
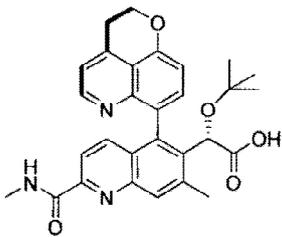
15

20



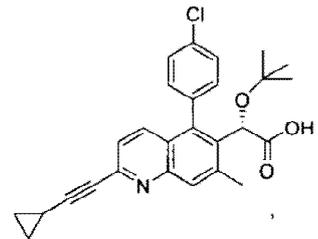
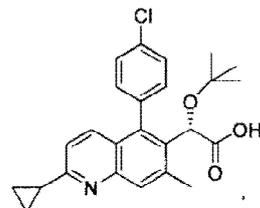
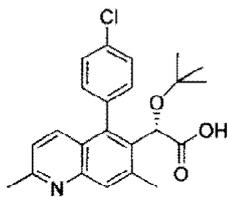
25

30



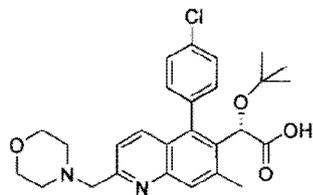
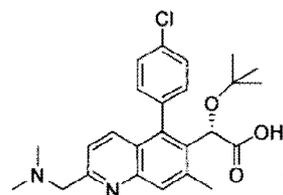
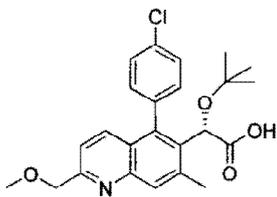
35

40



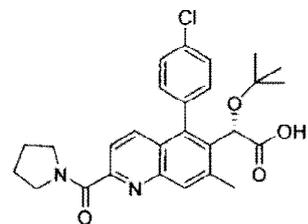
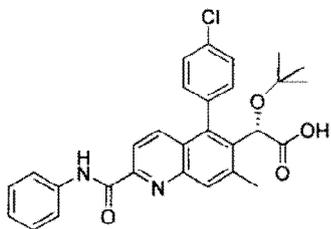
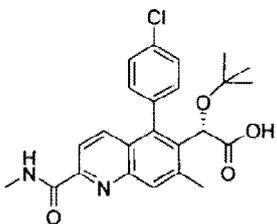
45

50



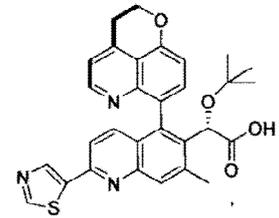
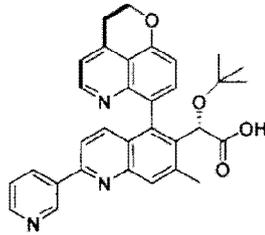
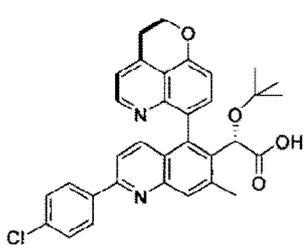
55

60



65

5

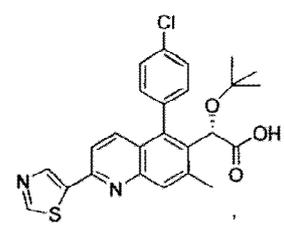
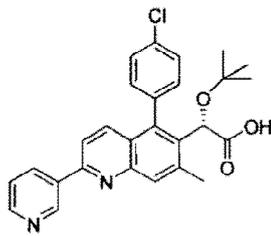
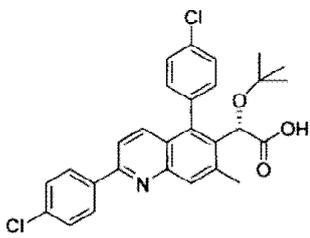


10

15

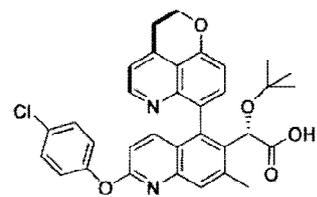
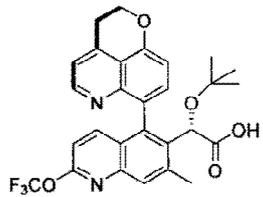
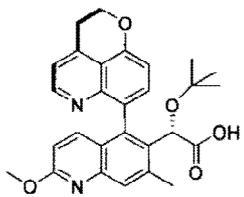
20

25



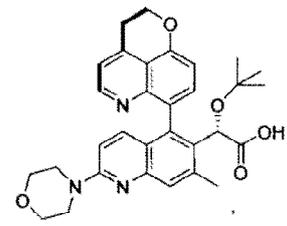
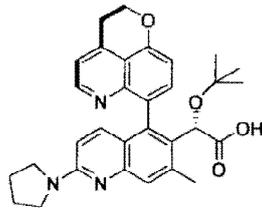
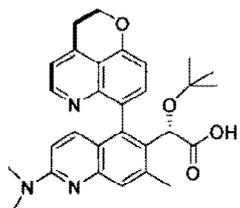
30

35



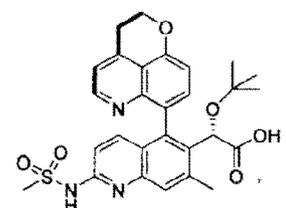
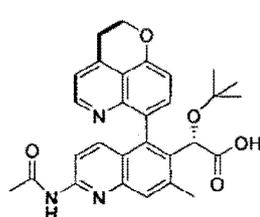
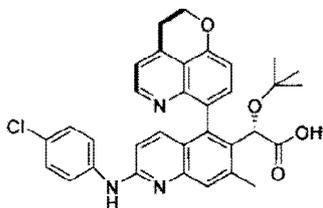
40

45



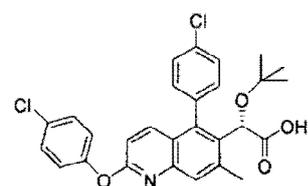
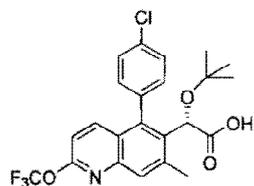
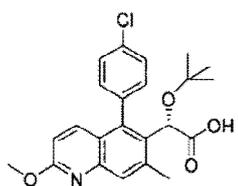
50

55

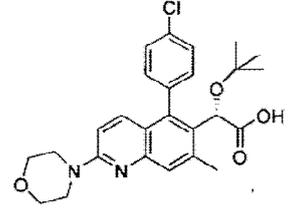
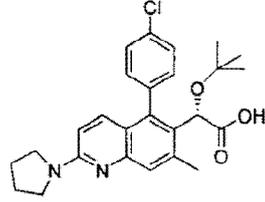
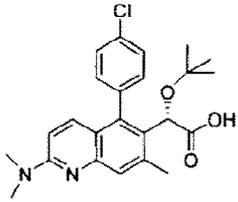


60

65

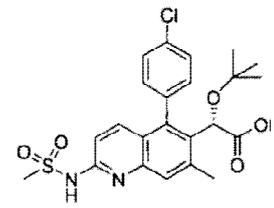
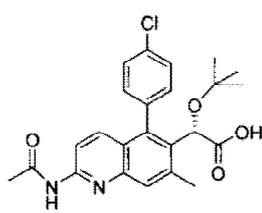
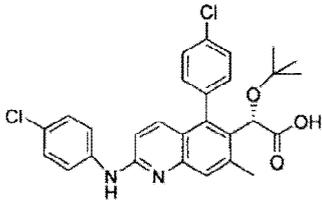


5



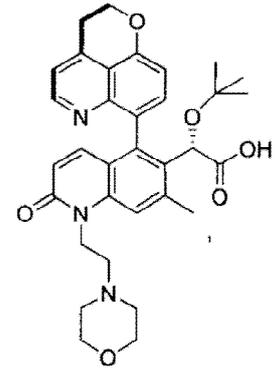
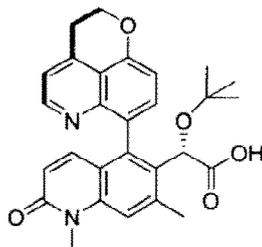
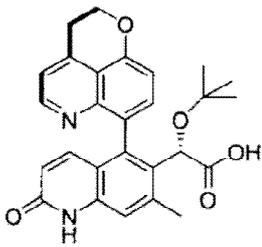
10

15



20

25



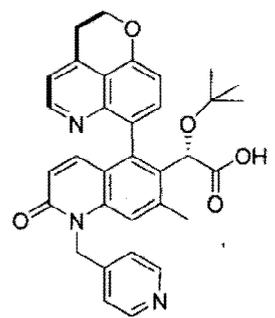
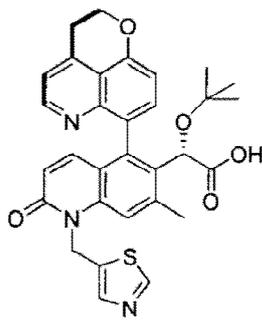
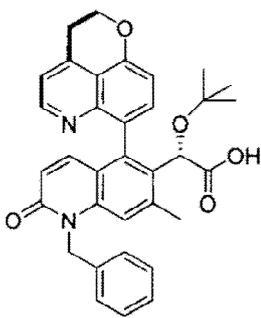
30

35

40

45

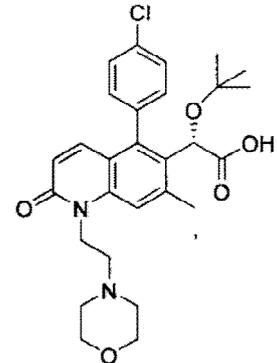
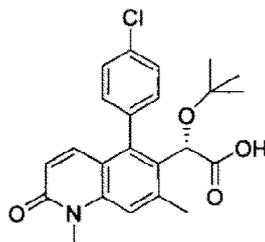
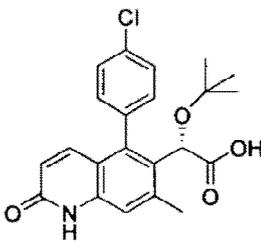
50



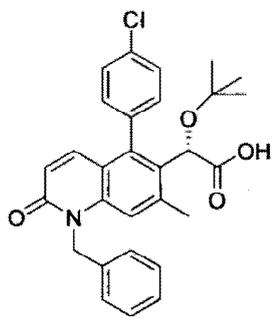
55

60

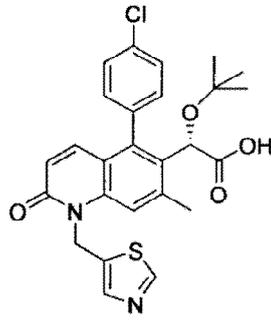
65



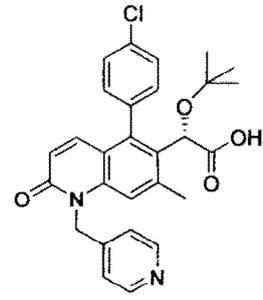
5



10



15



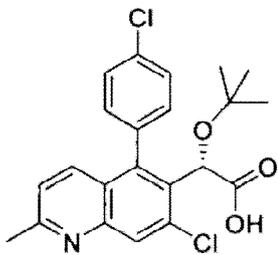
v

;

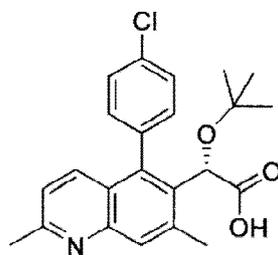
y sus sales

[0233] En una realización, los compuestos de fórmula I incluyen:

20



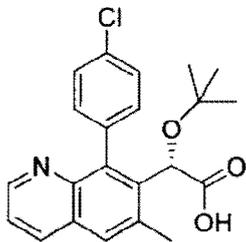
25



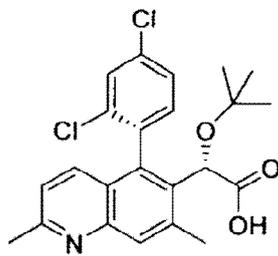
30



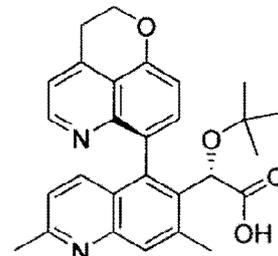
35



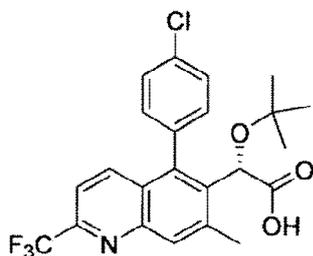
40



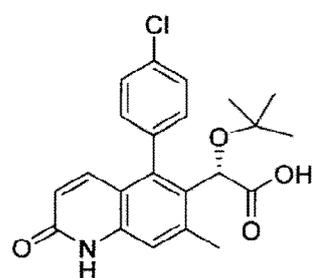
45



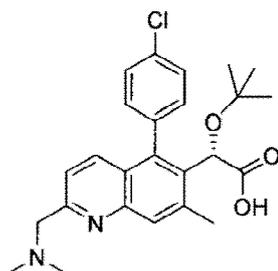
50



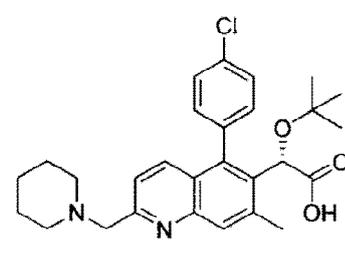
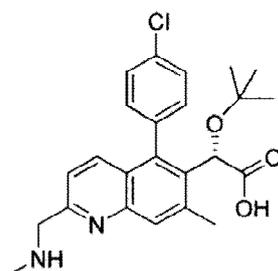
55



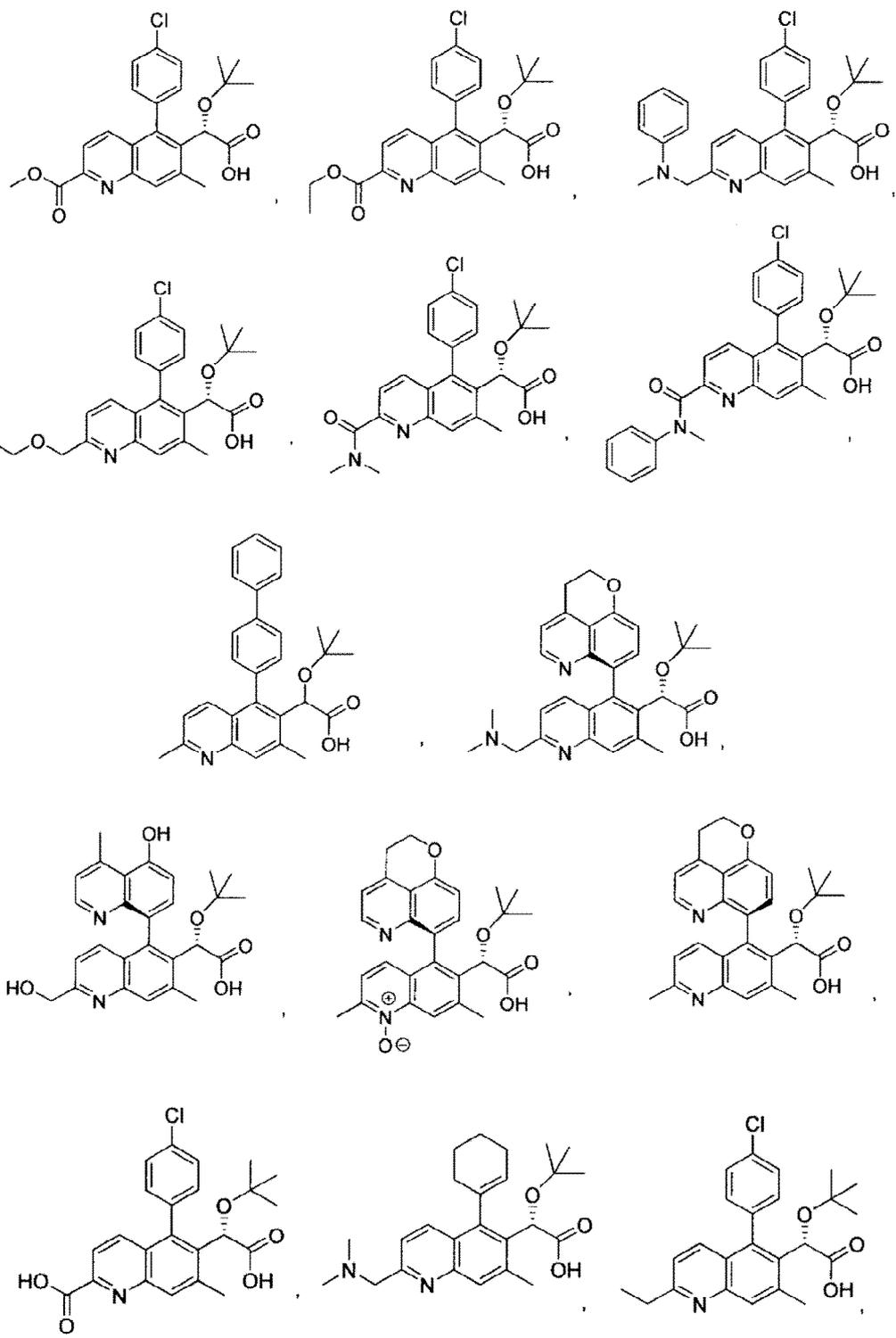
60



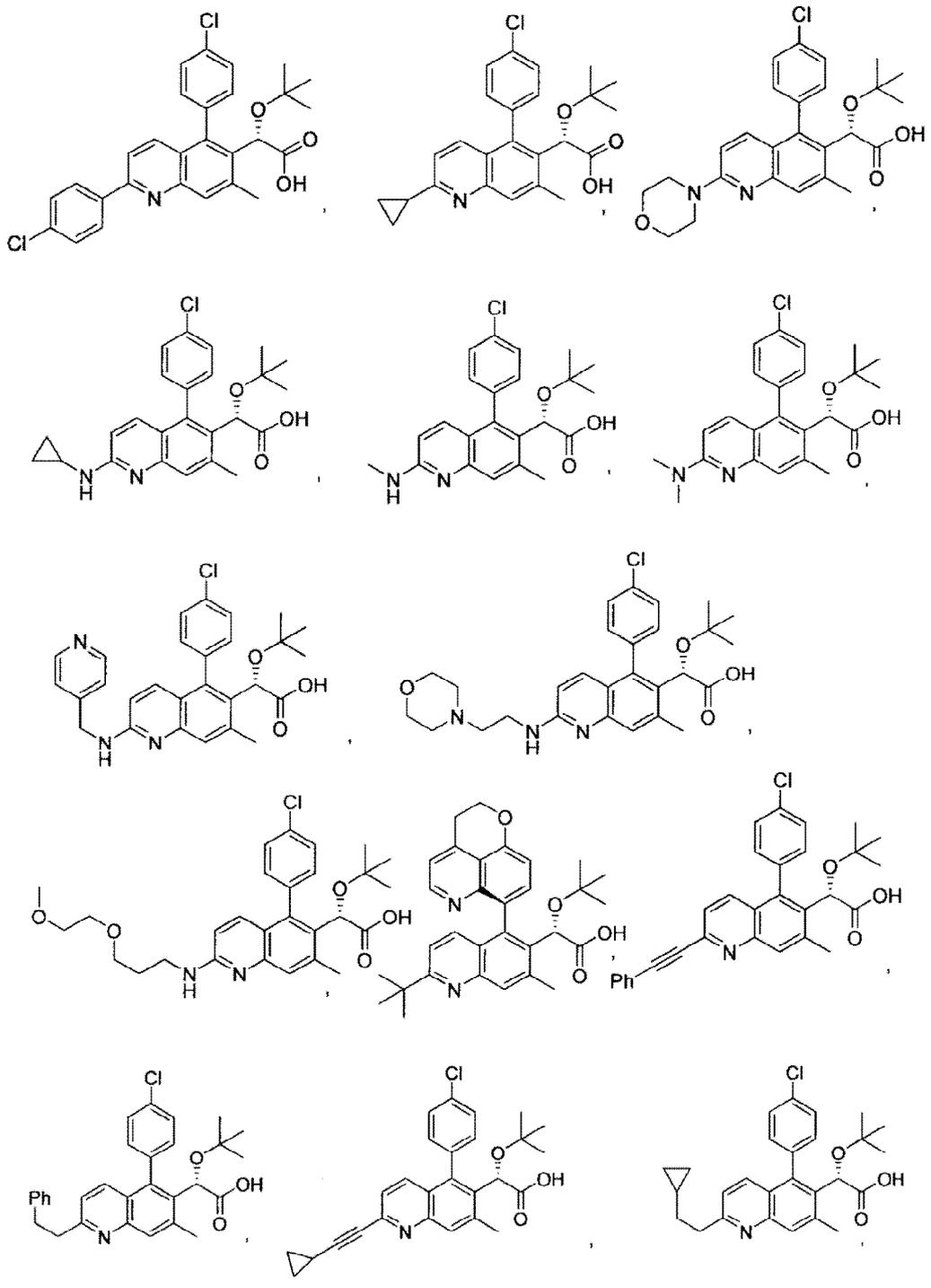
65



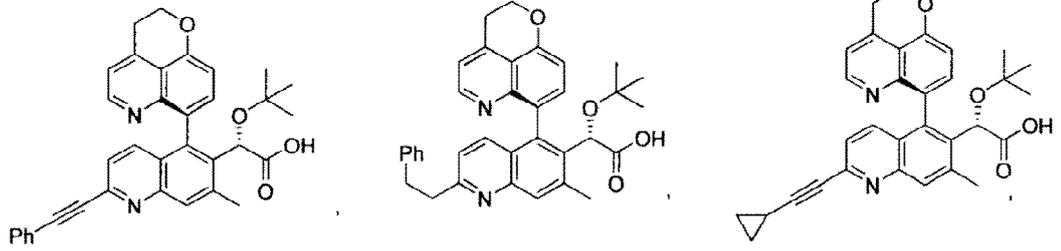
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

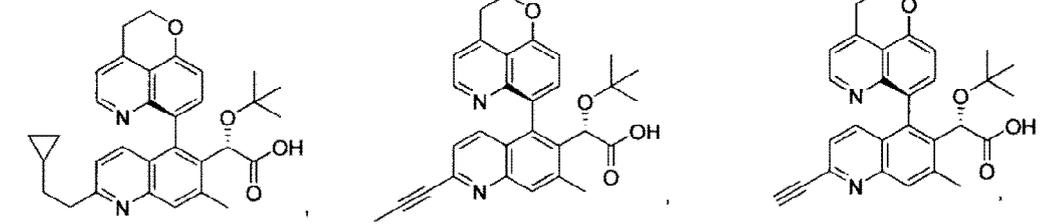


5



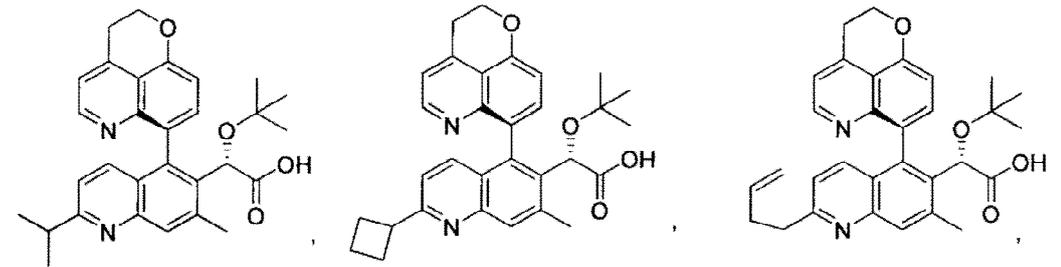
10

15



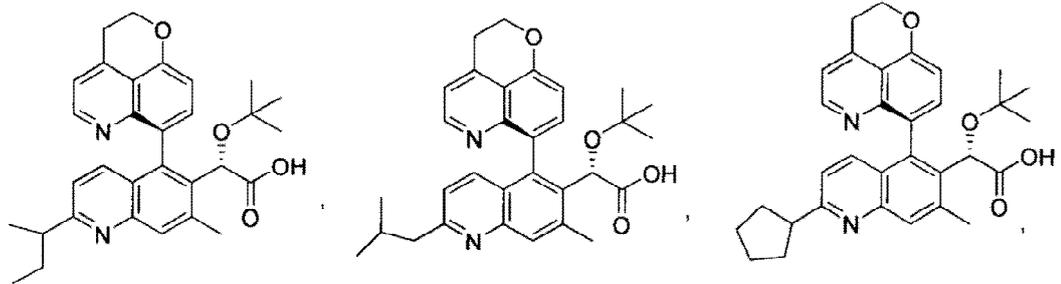
20

25



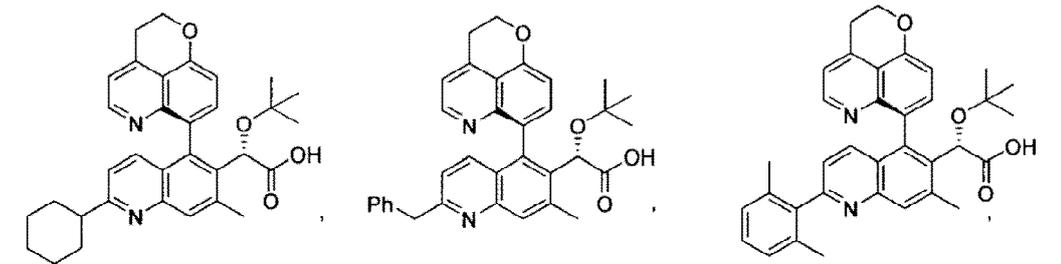
30

35



40

45



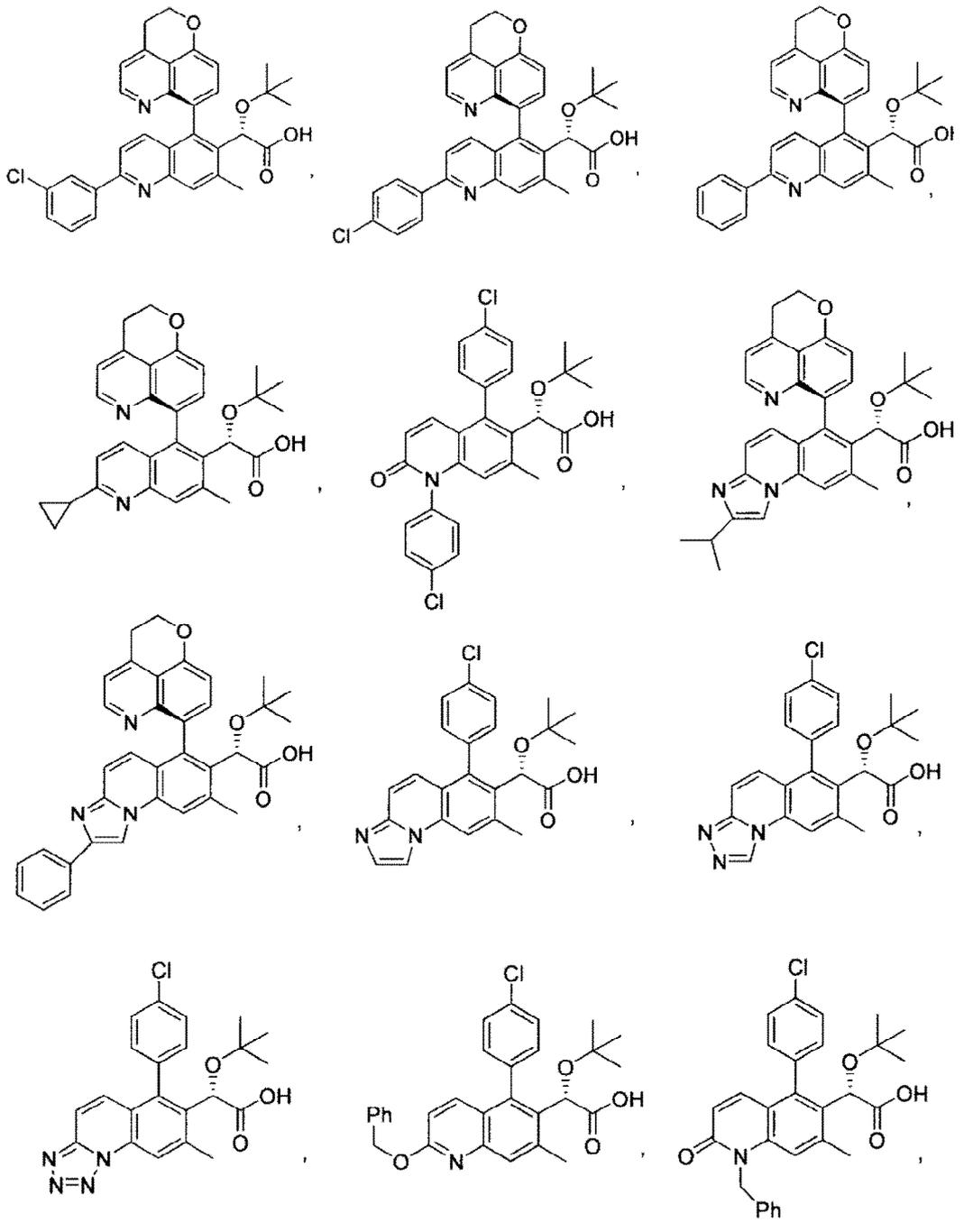
50

55

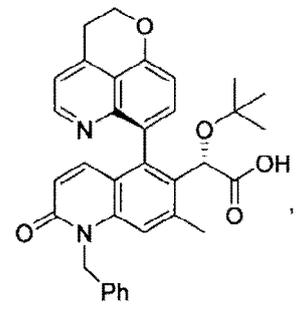
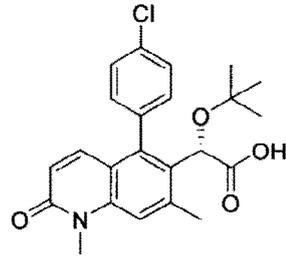
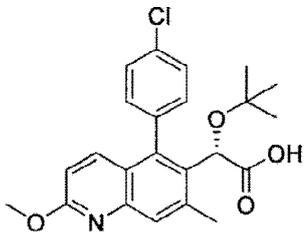
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

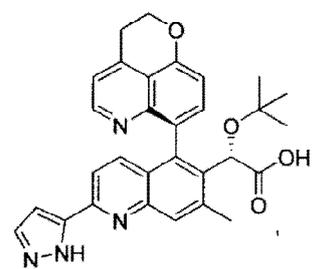
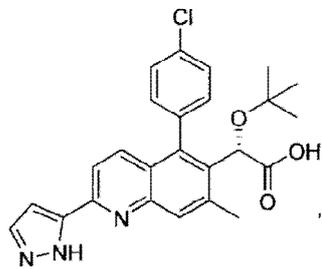
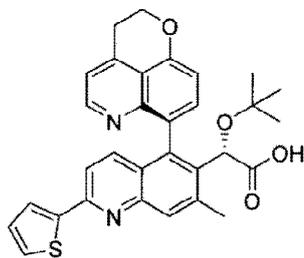


10

15

20

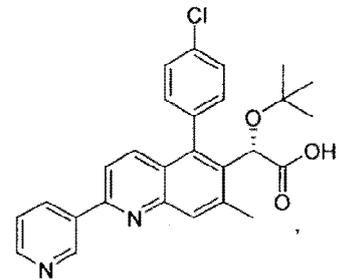
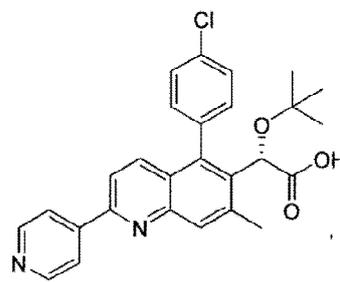
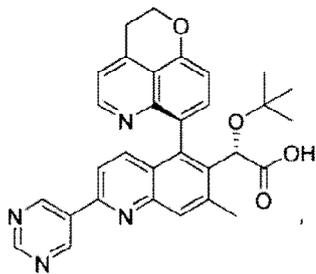
25



30

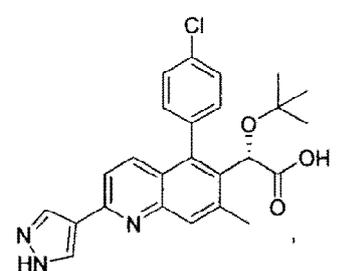
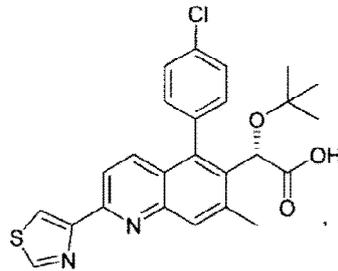
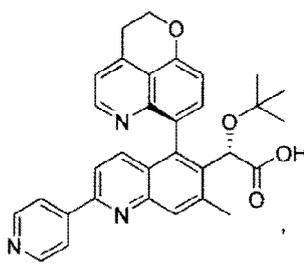
35

40



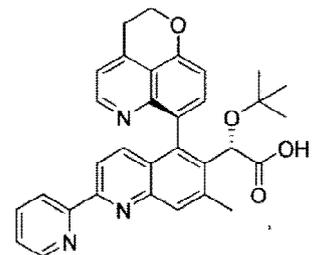
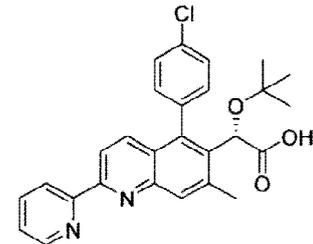
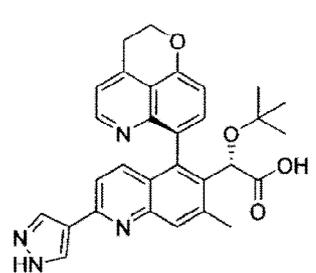
45

50



55

60



65

5

10

15

20

25

30

35

40

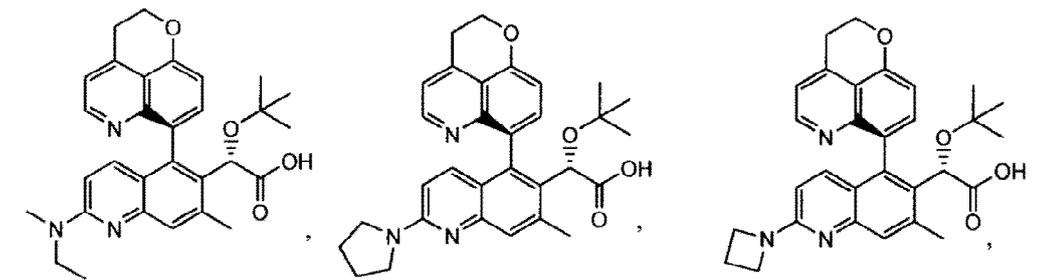
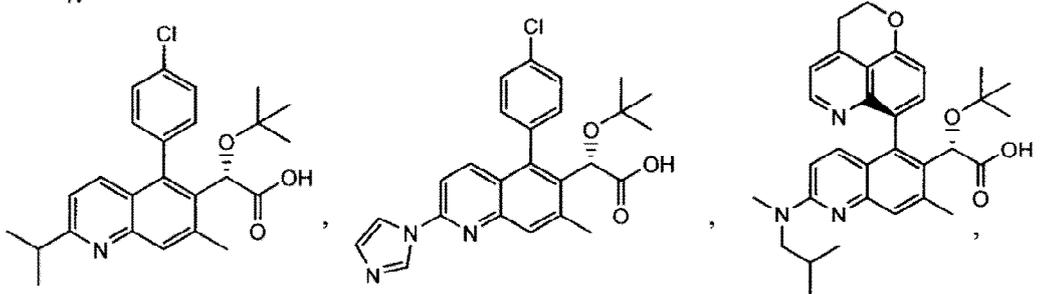
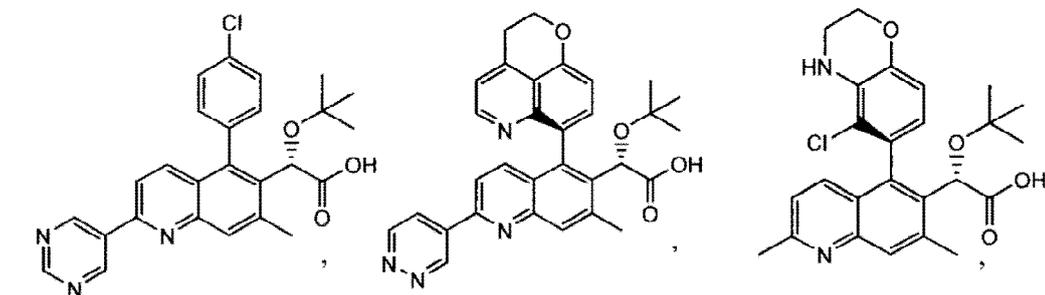
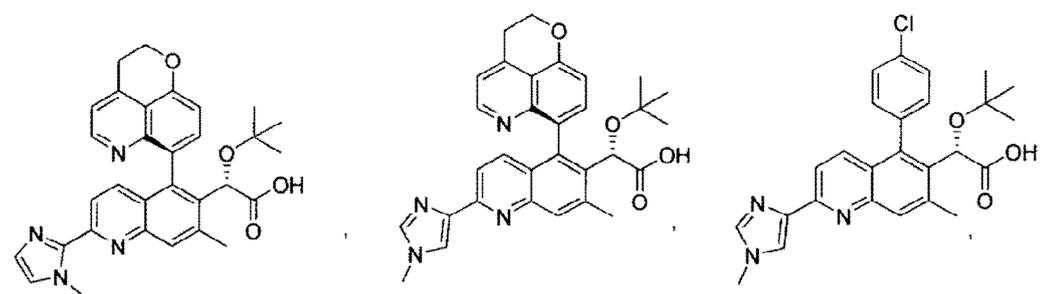
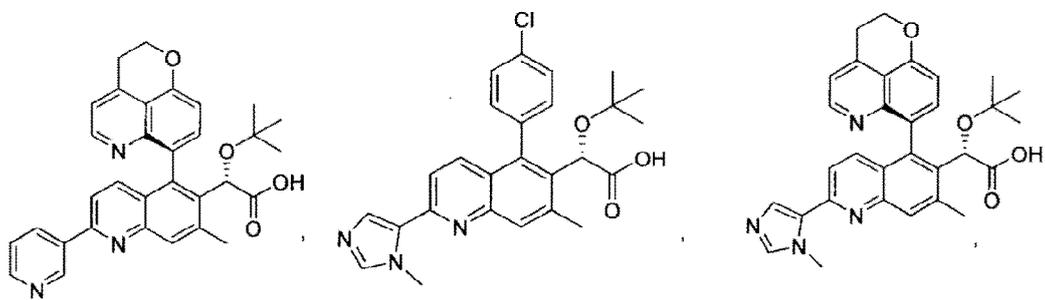
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

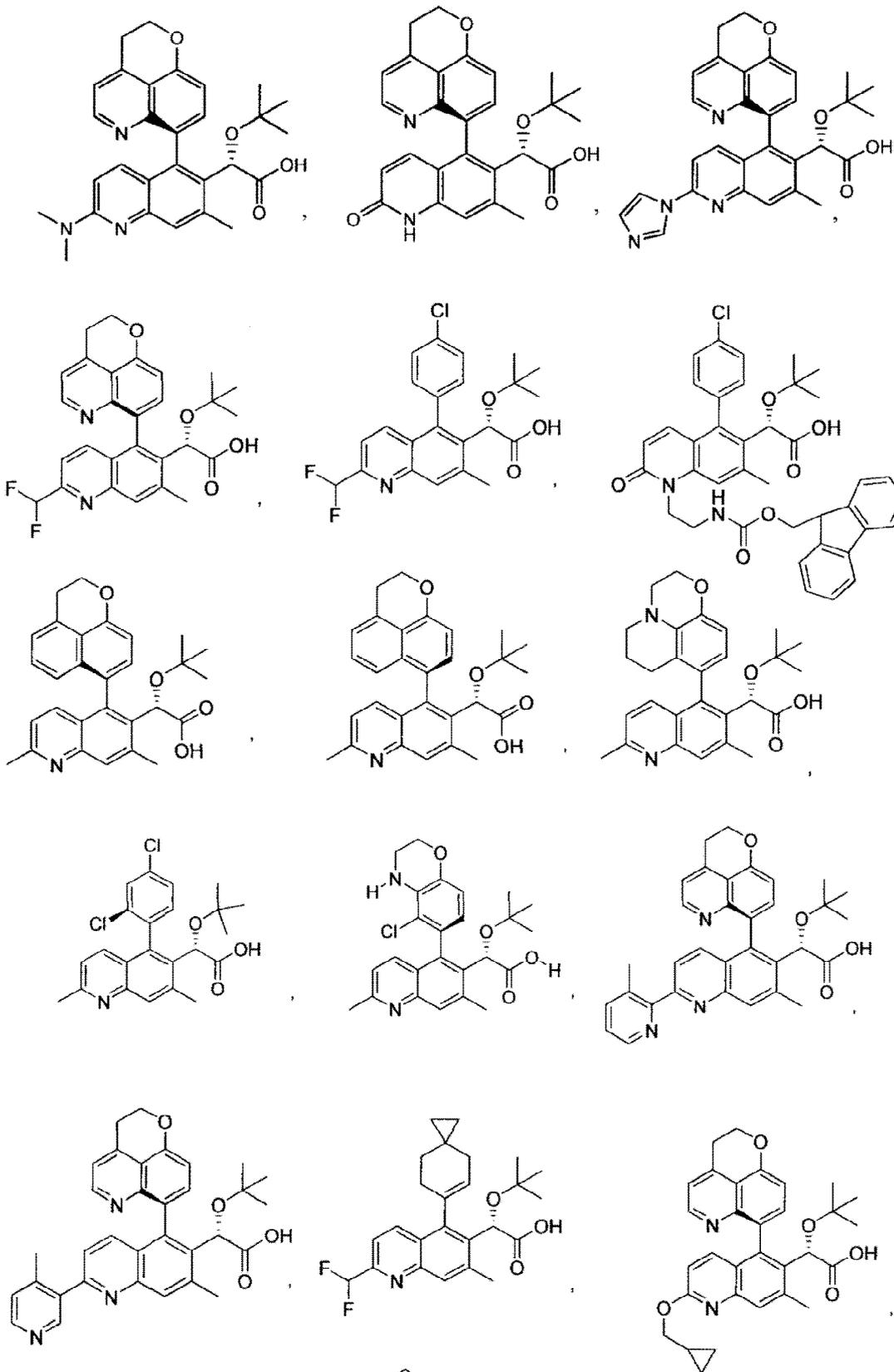
45

50

55

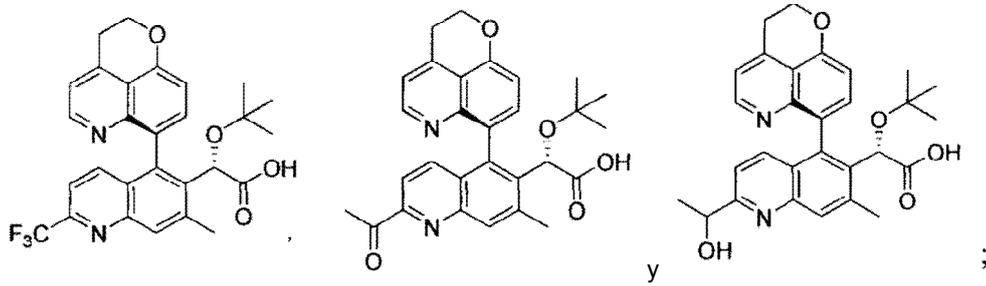
60

65



5

10



15

y sus sales

[0234] En una realización, los compuestos de fórmula I incluyen:

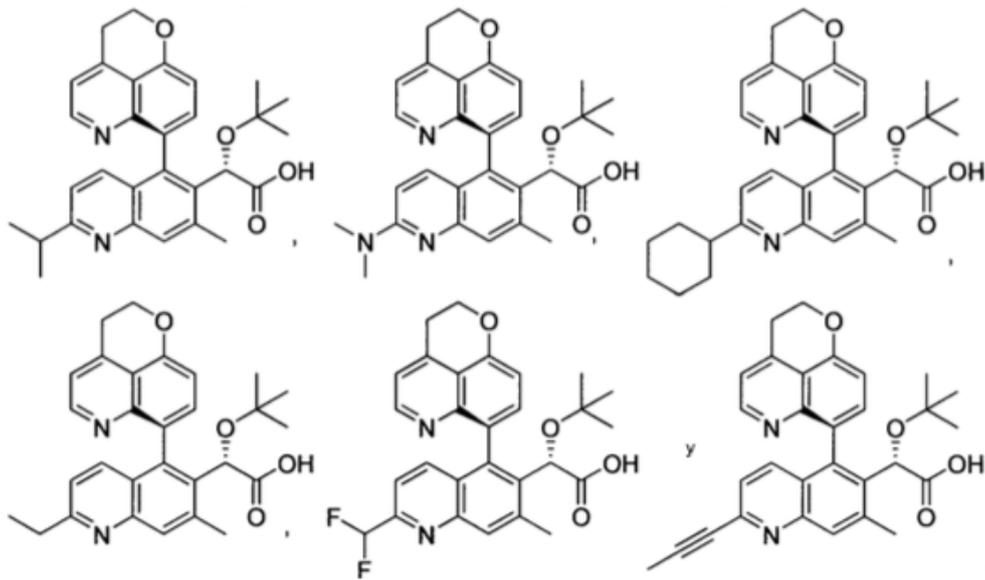
20

25

30

35

40



45

y sus sales.

Procedimientos sintéticos generales

50

[0235] Los esquemas 1, 2 y 3 se proporcionan como una descripción adicional e ilustran métodos generales que se usaron para preparar compuestos de fórmula I y que se pueden usar para preparar compuestos adicionales de fórmula I. Los esquemas 4-11 describen los métodos que se usaron o pueden usarse para preparar compuestos de fórmula I.

55

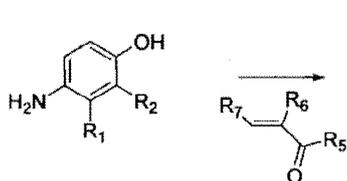
60

65

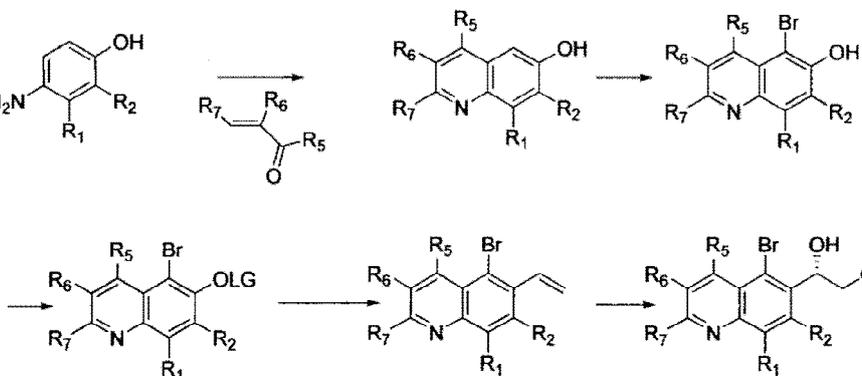
5

Esquema 1

10

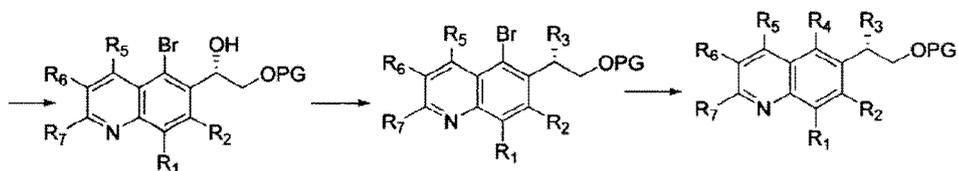


15

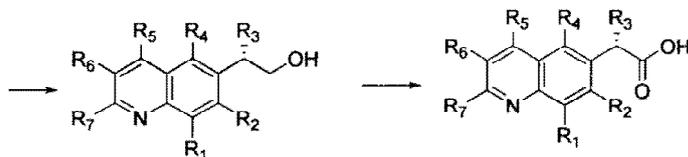


20

25



30



35

40

45

[0236] La ciclocondensación de una hidroxianilina sustituida con un aldehído insaturado sustituido conduce a quinolinos. La bromación se puede lograr usando fuentes electrófilas de bromo tales como NBS. El fenol puede activarse mediante la transformación en un grupo saliente tal como trifluorometanosulfonato por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y una base apropiada tal como 2,6-lutidina. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio regioselectivas (por ejemplo, Suzuki o Stille) pueden usarse para alquilar la quinolina con un grupo vinilo que luego puede ser dihidroxilado asimétricamente usando mezclas de reactivos tales como AD-mezcla- α . La protección selectiva del hidroxilo primario se puede lograr con grupos protectores voluminosos, tales como cloruro de pivaloilo. La formación del grupo R^3 se puede lograr mediante la alquilación del alcohol secundario por diversos métodos. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (por ejemplo, Suzuki o Stille) pueden usarse para instalar el grupo R^4 . Después de la hidrólisis del grupo protector, el alcohol primario se puede oxidar para producir los compuestos deseados.

50

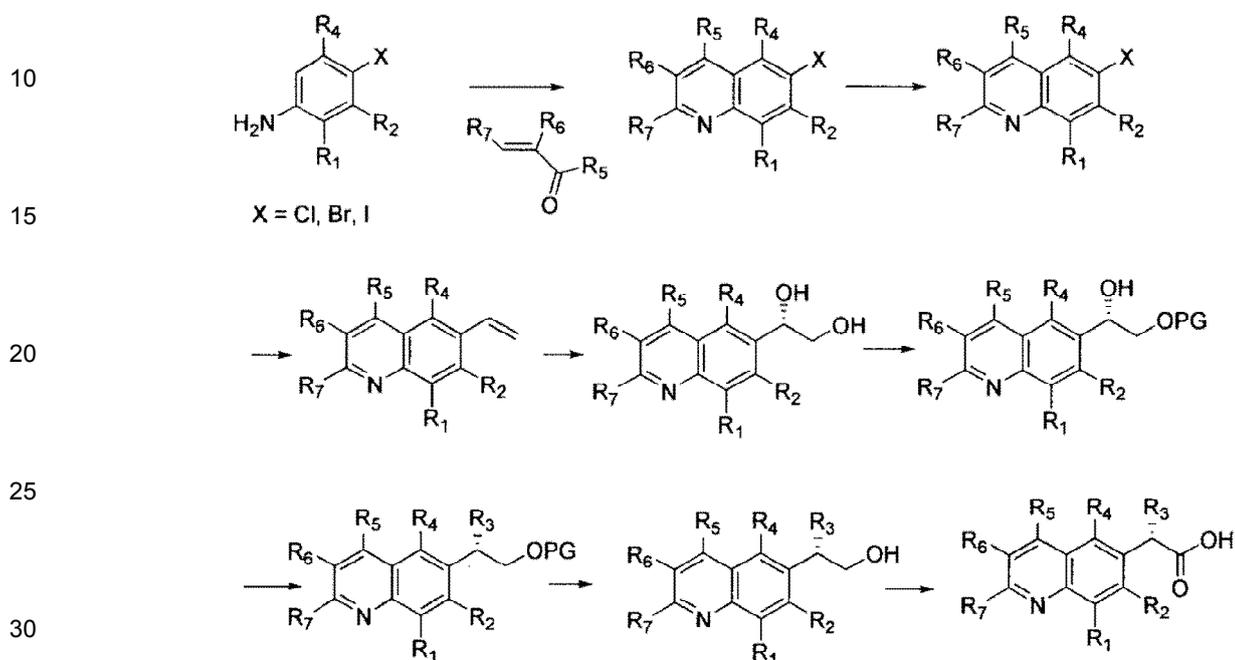
55

60

65

5

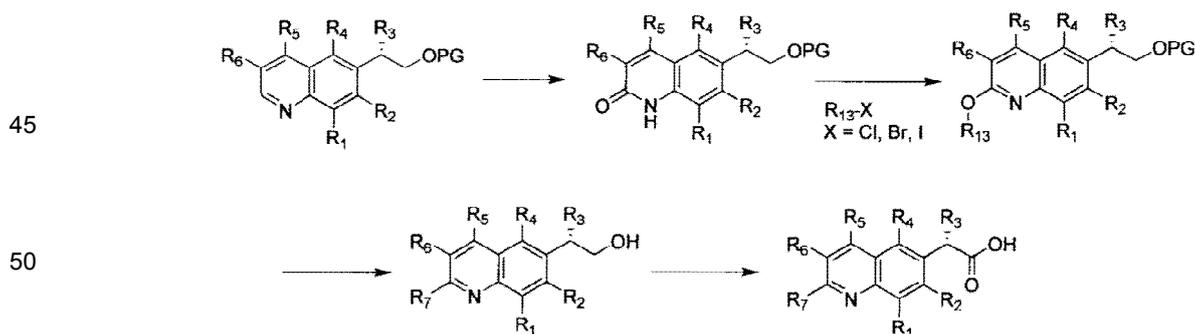
Esquema 2



35 **[0237]** Alternativamente, ciclocondensación de un material de anilina de partida halogenado que está sustituido en R⁴ puede someterse a ciclocondensación con un aldehído sustituido insaturado puede entregar quinolinas sustituidas por R⁴ halogenadas por R³ directamente. Estos pueden elaborarse adicionalmente de manera similar a los métodos descritos para el Esquema 1 para producir compuestos deseados.

40

Esquema 3



60

[0238] La generación de un intermedio de quinolinona se consigue por *N*-oxidación de la quinolina con un reactivo tal como mCPBA, seguido de acilación, redistribución térmica y eliminación selectiva del acetato. La desprotonación de la quinolinona seguida de métodos para favorecer la O-alkilación cuando se trata con un electrófilo apropiado permite la producción de sustituyentes en R⁷ en donde el grupo R⁷ es un éter. La posterior hidrólisis y oxidación pueden proporcionar compuestos de fórmula 1 con los grupos R⁷ de éter.

65

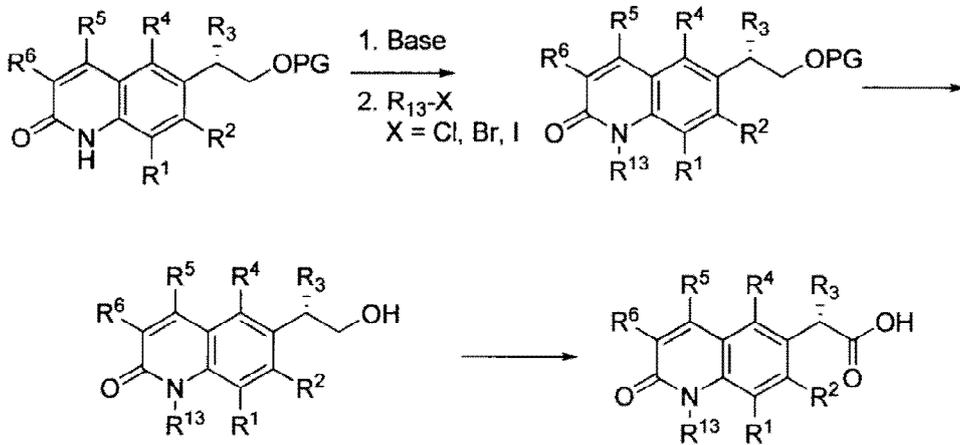
5

Esquema 4

10

15

20



25

[0239] La desprotonación de la quinolinona seguida de métodos para favorecer la N-alquilación cuando se trata con un electrófilo apropiado puede producir análogos de quinolinona alquilados deseados con modificaciones de R^{13} . La posterior hidrólisis y oxidación produce los compuestos deseados.

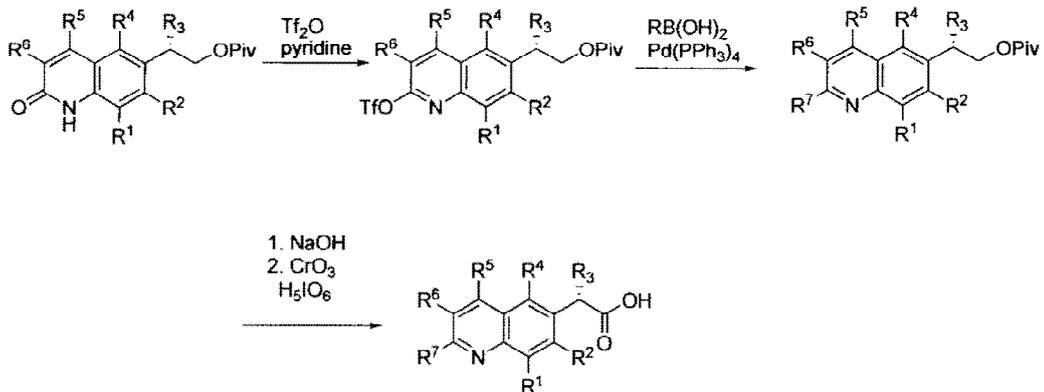
30

Esquema 5

35

40

45



[0240] El triflato de quinolinilo puede prepararse a partir de la quinolinona. Reacciones de acoplamiento cruzado con el triflato (por ejemplo, reacción de Suzuki y Sonagashira) pueden introducir diferentes restos de R^7 . La hidrólisis y la oxidación pueden dar los compuestos deseados.

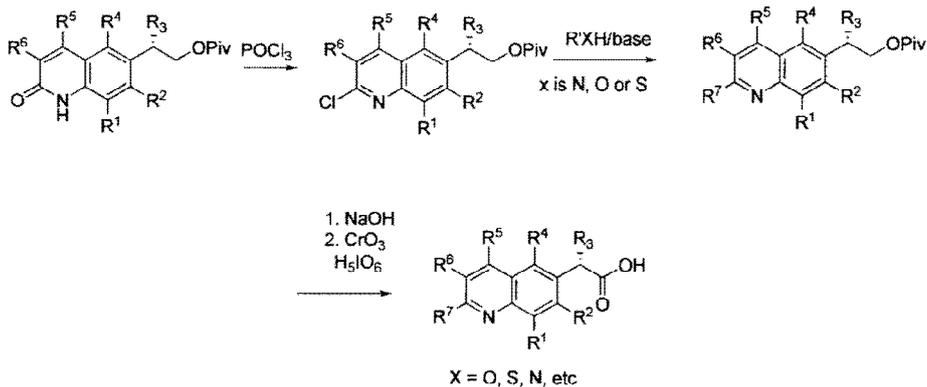
50

Esquema 6

55

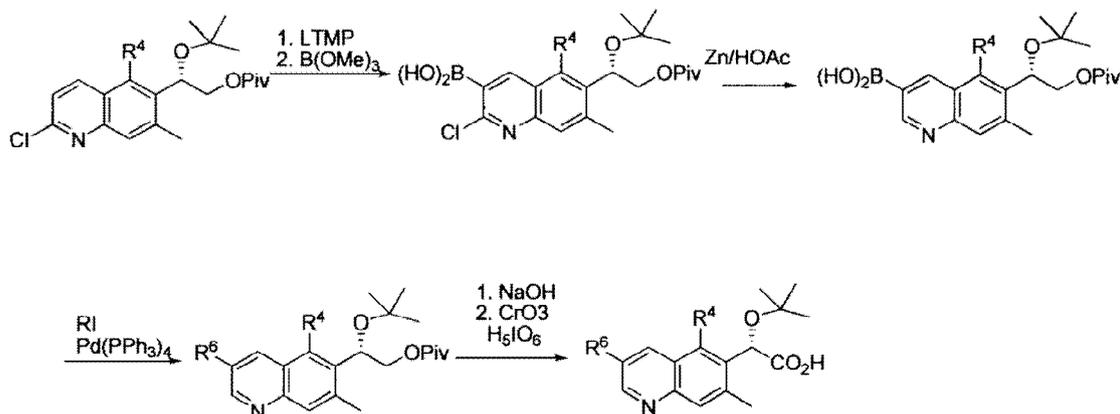
60

65



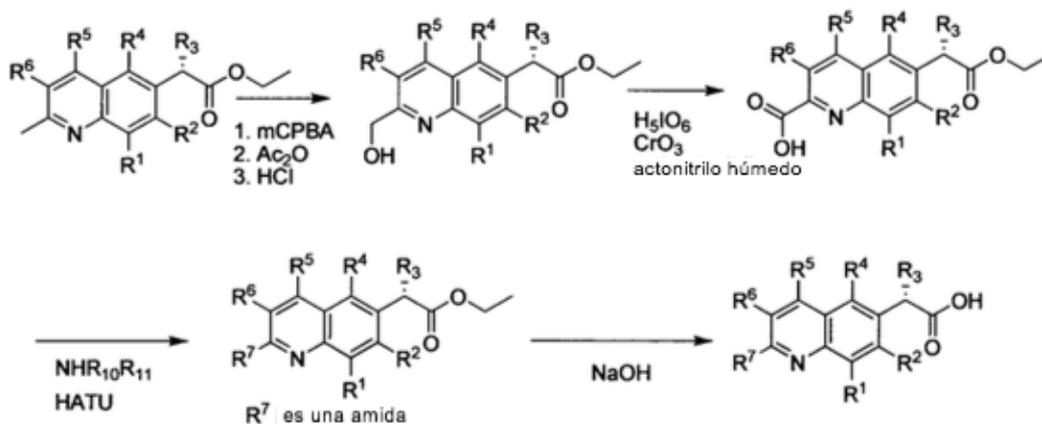
[0241] La quinolinona puede convertirse en 2-cloroquinolina por tratamiento con reactivos tales como oxocloruro de fósforo. La sustitución aromática nucleofílica puede introducir diferentes grupos R⁷ en los que el R⁷ está unido a través de un heteroátomo. La hidrólisis y la oxidación pueden producir los análogos deseados.

Esquema 7



[0242] La desprotonación de 2-cloroquinolina, seguida de reacción con borato de trimetilo puede generar el ácido borónico. El zinc y el ácido acético pueden usarse para reducir la cloroquinolina sustituida a la quinolina. El acoplamiento cruzado y subsiguiente hidrólisis y oxidación pueden proporcionar análogos con diferentes restos R⁶.

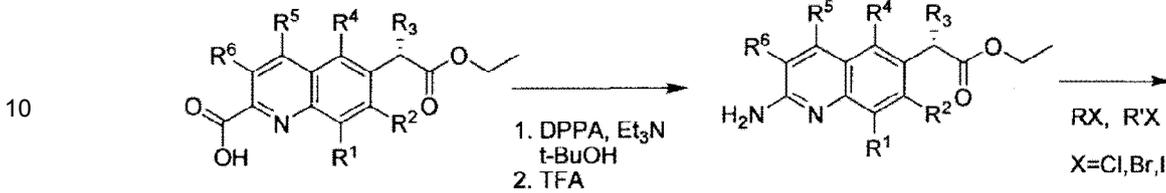
Esquema 8



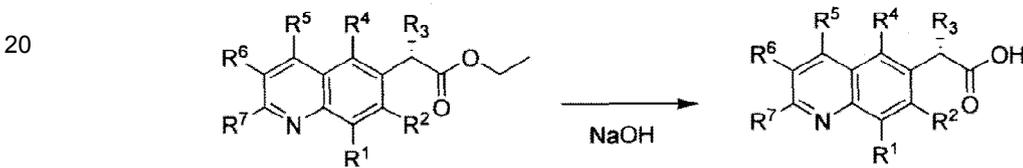
[0243] La metilquinolina se puede oxidar con mCPBA para dar el N-óxido, que puede reaccionar con anhídrido acético y reordenarse para producir la hidroximetilquinolina. La oxidación del alcohol puede proporcionar el ácido carboxílico. El acoplamiento con diferentes aminas puede proporcionar restos de amida de R⁷. La posterior hidrólisis puede generar compuestos de fórmula I con amidas de R⁷.

5

Esquema 9



15

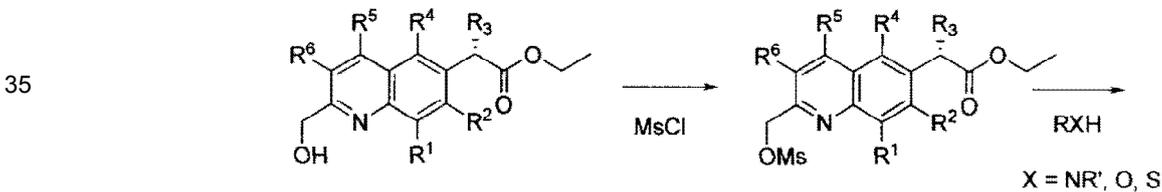


25

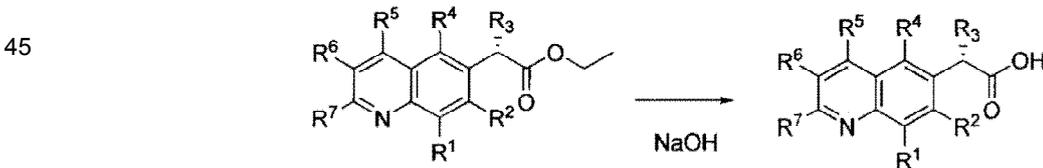
[0244] El ácido carboxílico de quinolina puede ser convertido en una amina primaria a través de una transposición de Curtius que se puede convertir a grupos adicionales R⁷ en los que el grupo R⁷ es una amina. La hidrólisis subsiguiente puede proporcionar compuestos de fórmula 1 con los grupos de amina R⁷.

30

Esquema 10



40

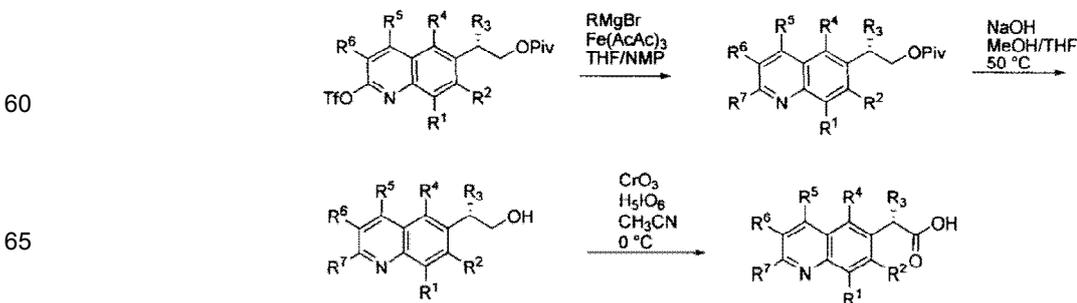


50

[0245] La hidroximetilquinolina se puede convertir a mesilato, que puede hacerse reaccionar con diferentes nucleófilos para proporcionar grupos R⁷ en donde el grupo R⁷ está representado por la fórmula general "-CH₂XR" en donde X es O, S o NR'. La hidrólisis posterior puede generar compuestos de fórmula I.

55

Esquema 11



65

[0246] El triflato de quinolinilo puede reaccionar con reactivos de Grignard o alquilo-litio en presencia de un catalizador tal como $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ para dar la quinolina correspondiente. La posterior desprotección y oxidación puede generar compuestos de fórmula I.

Profármacos

[0247] También se describen profármacos de compuestos de fórmula I. El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la invención que inhibe la replicación del VIH ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto se puede formar a partir del profármaco como resultado de: (i) reacción(es) química(s) espontánea(s), (ii) reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima, (iii) fotólisis, y/o (iv) reacción(es) química(s) metabólica(s).

[0248] "Resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de la invención incluyen, pero sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármacos pueden servir para potenciar la solubilidad, la absorción y la lipofilia para optimizar la administración, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o fármaco en sí mismo.

[0249] Los restos de profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ y aciloximetilo carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ en la que R^{99} es C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo sustituido, C_6 - C_{20} arilo o C_6 - C_{20} arilo sustituido. El éster de aciloxialquilo se utilizó por primera vez como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las patentes de Estados Unidos números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, el éster aciloxialquílico se usó para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcóxicarboniloxialquilo (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0250] Se informa que ésteres de arilo de grupos de fósforo, especialmente ésteres de fenilo, mejoran la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) J. Med Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico orto a un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115). Se informa que los ésteres de bencilo generan ácidos fosfónicos originales. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto*- o *para*- pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterases, oxidasas, etc., que a su vez se escinde en el enlace C-O bencilico para generar ácido fosfórico y un intermedio de metido de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos están descritos por Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721. Todavía se han descrito otros profármacos bencilicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier WO 91/19721). Se informa que los profármacos que contienen tio son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo de etilto en donde el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio de tio libre que luego se descompone en ácido fosfórico y episulfuro (Puech y otros (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Formulaciones farmacéuticas

[0251] Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretende que se administren por administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilocelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

[0252] Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención

comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

5
 [0253] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

15
 [0254] Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

20
 [0255] Una tableta se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir del mismo.

25
 [0256] Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente 0,5 a 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

30
 [0257] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

40
 [0258] La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizador(s) forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

50
 [0259] Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y sulfato de laurilo sódico.

55
 [0260] La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, no manchable y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de cadena ramificada ésteres conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

65
 [0261] Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos de la

- invención junto con vehículos o excipientes aceptables uno o más vehículos farmacéuticamente y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.
- 5
- 10
- 15
- 20 **[0262]** Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, como el aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.
- 25 **[0263]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecatonilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 30
- 35
- 40 **[0264]** Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 45 **[0265]** Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 50 **[0266]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.
- 55
- 60 **[0267]** Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los
- 65

aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse también en la preparación de inyectables.

5 **[0268]** La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material
10 vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/hora.

15 **[0269]** Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, particularmente de aproximadamente 1,5% p/p.

20 **[0270]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

25 **[0271]** Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0272] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partículas en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los alvéolos. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos.

35 **[0273]** Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los que son conocidos en la técnica como apropiados.

40 **[0274]** Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

45 **[0275]** Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis
50 diaria o subdosis diaria unitaria, como se menciona anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[0276] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo
55 de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0277] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario.

60 **[0278]** Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra ruta deseada.

65 **[0279]** Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar una liberación controlada del

ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

5 **[0280]** La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el clínico que usa estudios de escalamiento de dosis convencionales.

Vías de administración

10 **[0281]** Uno o más compuestos de la invención (en adelante referidos como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor.
15 Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

[0282] Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención se pueden determinar usando el Ensayo A descrito a continuación.

20 Prueba A: Ensayos antivirales en células MT4

[0283] Para el ensayo antiviral que utiliza células MT-4, se añadieron 0,4 µL de concentración de prueba 189X de compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO a 40 de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de L-Glutamina, 1% de HEPES) en cada pocillo de placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado.

[0284] Alícuotas de 1 mL de 2x10e6 células MT4 son pre-infectadas durante 1 y 3 horas respectivamente, @ 37°C con 25 µL (MT4) o de medio de crecimiento celular (falsamente infectado) o una dilución fresca 1:250 de una reserva ABI concentrada de VIH-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyen en medio de crecimiento celular y se añaden 35 uL de células 2000 (para MT4) a cada pocillo de las placas de ensayo.

[0285] Las placas de ensayo se incubaron luego en una incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, 25 µL de 2X reactivo concentrado CellTiter-Glo™ (catálogo nº G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 2-3 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia usando el lector Envision (PerkinElmer).

[0286] Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral en este ensayo (ensayo A) como se representa en la siguiente tabla. Los compuestos 4J, 8L, 97 y 101 son compuestos de referencia.

40

45

50

55

60

65

ES 2 669 793 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Número compuesto	CE50 (nM)
1L	170
2K	55
3L	1059
4J	543
5J	19
6D	20
7J	160
8L	559
9	173
10	897
11	479
12	210
13	150
14	983
15	334
16	220
17	359
19	53000
20	1744
21	231
22	1075
23	26185
24	29783
25	346
26	45
27	23
28	43
29	939
30	153
31	105
32	108
33	95
34	266
35	157
36	20
37A	36
37B	46
38	68
39	11
40	51
41	26
42	46
43	27
44	18
45	29150
46	20
47	14
48	26
49	27
50	24
51	30
52	25
53	360
54	87
55	41
56	40
57	20

ES 2 669 793 T3

(continuación)

	Número compuesto	CE50 (nM)
5	58	14
	59	321
	60	305
	61	119
	62	72
10	63	183
	64	290
	65A	85
	65B	55
	66	297
15	67	273
	68	29150
	69	82
	70	206
20	71	118
	72	194
	73	247
	74	92
	75	38
25	76	267
	77	135
	78	163
	79	86
30	80	52
	81	69
	82	171
	83	42
	84	330
35	85	131
	86	78
	87	175
	88	514
40	89	42
	90	67
	91	73
	92	300
	93	94
45	94	149
	95	54
	96	37
	97	898
50	98	251
	99	12
	100	75
	101	367
	102A	13
55	102B	110
	103	25
	104	720
	105	105
60	106	25
	107	n.d.
	108	n.d.
	109	n.d.
	110	n.d.
65	111	352
	112	n.d.
n.d. (no determinado)		

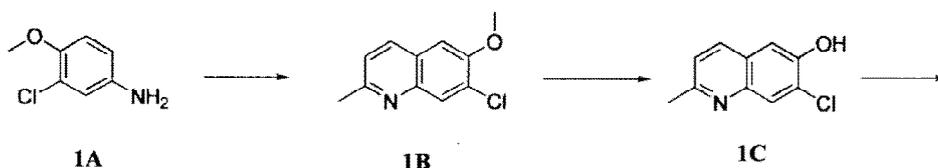
[0287] En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <50 μM . En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <30 μM . En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <10 μM . En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <1 μM .

5 [0288] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

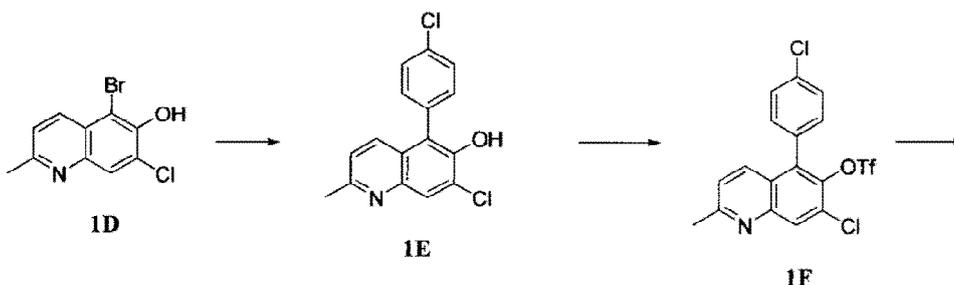
10 [0289] La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones.

[0290] La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Ejemplo 1: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)acético (**1L**):

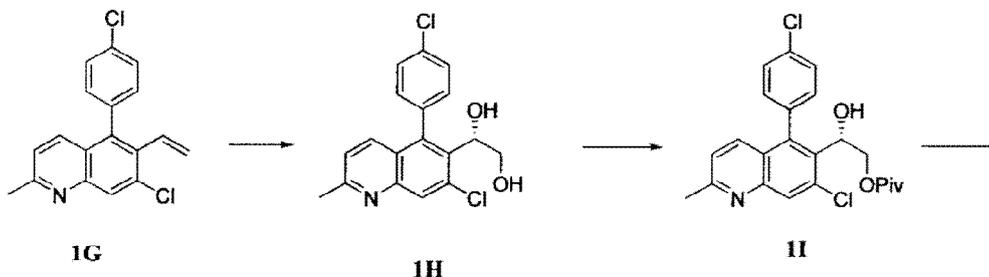
15



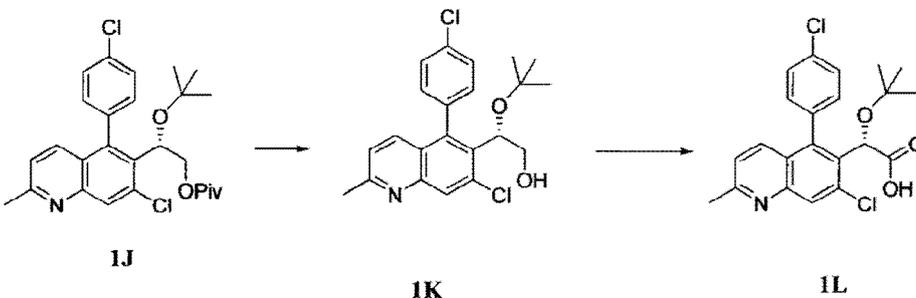
25



35



45



55

60 [0291] Se preparó una solución de reserva de ácido periódico/trióxido de cromo de acuerdo con el documento WO 99/52850 disolviendo ácido peryódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2% en moles) en acetonitrilo húmedo (0,75% de H_2O) a un volumen de 114 mL. Esta solución madre (0,80 ml) se añadió a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)etanol (**1K**) (11 mg, 0,027 mmol) en acetonitrilo húmedo (3,0 ml), H_2O al 0,75% a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se inactivó con 1,5 M de solución de K_2HPO_4 . Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se lavó con 1:1 de salmuera/ H_2O (2x) y solución saturada de NaHSO_3 /salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró y se purificó por HPLC

65

prep para dar **1L** como una sal de TFA (8 mg, 57%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,70-7,52 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,01 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂Cl₂NO₃: 419,3; Encontrado: 418,1,420,1, 422,1.

5 **[0292]** Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)etanol (**1K**).

Paso 1.

10 **[0293]** Preparación de 7-cloro-6-metoxi-2-metilquinolina (**1B**): A 3-cloro-4-metoxianilina (**1A**) (5,0 g, 31,7 mmol) se añadió 6 M HCl (100 mL) y la reacción se calentó a 100°C con agitación. Se añadió tolueno (30 mL) seguido de la adición lenta de aldehído crotonal (5,3 ml, 63,5 mmol) a 100°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La capa de agua se separó y se neutralizó con solución de NaOH₂ M a pH ~ 8. El sólido que se formó se filtró y se recogió. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash para dar **1B** como un sólido blanco (3,3 g, 50%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 208,2, 210,2 (M+H)⁺. Paso 2.

15 **[0294]** Preparación de 7-cloro-2-metilquinolina-6-ol (**1C**): a una solución agitada de 7-cloro-6-metoxi-2-metilquinolina (**1B**) (1,22 g, 5,9 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió BBR₃ (23,6 ml de solución 1 M DCM, 23,6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se extinguió mediante la adición lenta de una NaHCO₃ solución. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro **1C** (0,91 g, 80%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 194,1, 196,1 (M+H)⁺.

Paso 3.

25 **[0295]** Preparación de 5-bromo-7-cloro-2-metilquinolina-6-ol (**1D**): a una solución agitada de 7-cloro-2-metilquinolina-6-ol (**1C**) (450 mg, 2,3 mmol) en ácido acético (15 mL) se añadió BR² (0,13 ml, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido que se formó se filtró y se recogió para dar **1D** como un sólido blanquecino como la sal de HBr (847 mg, 100%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 281,1, 283,1 (M+H)⁺.

30 Paso 4.

35 **[0296]** Preparación de 7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ol (**1E**): Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0,1 mmol) se añadió a una mezcla de 5 bromo-7-cloro-2-metilquinolina-6-ol (**1D**) (345 mg, 1,04 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (326 mg, 2,09 mmol) y K₂CO₃ (2,3 ml de 2 M en agua, 4,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **1E** como un sólido blanco (147 mg, 47%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 304,2306,2 (M+H)⁺.

40 Paso 5.

45 **[0297]** La preparación de 7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo trifluorometanosulfonato (**1F**): a una solución agitada de 7-cloro-5-(4-cloro-fenilo)-2-metilquinolina-6-ol (**1E**) (138 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (4 mL) y piridina (1,5 mL) se añadió Tf₂O (0,16 ml, 0,92 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió mediante la adición lenta de una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener un sólido marrón (194 mg, 97%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 436,0, 437,9 (M+H)⁺. El producto bruto **1F** se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

50 Paso 6.

55 **[0298]** La preparación de 7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilo-6-vinilquinolina (**1G**): Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,045 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0,045 mmol) a una mezcla 7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo trifluorometanosulfonato (**1F**) (194 mg, 0,45 mmol), tributilo(vinilo)estannano (0,17 ml, 0,58 mmol), cloruro de litio (57 mg, 1,4 mmol) y 2,6-di-terc-butilo-4-metilfenol (cantidad de catión) en 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **1G** (50 mg, 35%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 314,2, 316,2 (M+H)⁺.

60 Paso 7

65 **[0299]** La preparación de (S)-1-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**1H**): AD-mezcla-α (1 g, exceso) se añadió a un disolvente mixto de *t*-butanol y agua (4 mL /4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se enfrió a 0°C. La mezcla se transfirió a otro matraz que contenía 7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilo-6-vinilquinolina (**1G**) (30 mg, 0,096 mmol) y se agitó a 0°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **1H** (28 mg, 84%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 348,2, 350,2 (M+H)⁺.

5 Paso 8

10 **[0300]** La preparación de pivalato de (S)-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**1I**): a una solución agitada de (S)-1-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**1H**) (28 mg, 0,081 mmol) en diclorometano (2 mL) y piridina (0.5 mL) se añadió trimetilacetilcloruro (0,020 ml, 0,16 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió mediante la adición lenta de una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **1I** (25 mg, 72%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 432,2, 434,2 (M+H)⁺.

15 Paso 9.

20 **[0301]** La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)etilo (**1J**): a una solución agitada de pivalato de (S)-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**1I**) (25 mg, 0,058 mmol) en t-butilacetato (3 mL) se añadió ácido perclórico al 70% (0,02 ml, 0,23 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió mediante la adición lenta de una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **1J** (22 mg, 78%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 488,2,490.2 (M+H)⁺.

25 Paso 10.

30 **[0302]** La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)etanol (**1K**): a una solución agitada de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilquinolina-6-ilo)etilo (**1J**) (22 mg, 0,045 mmol) en THF y metanol (3 mL)/1 mL se añadió una solución 1 M de NaOH (1 ml, exceso) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **1K** (11 mg, 61%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 404,2, 406,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**2K**)40 **[0303]**

45

50

55

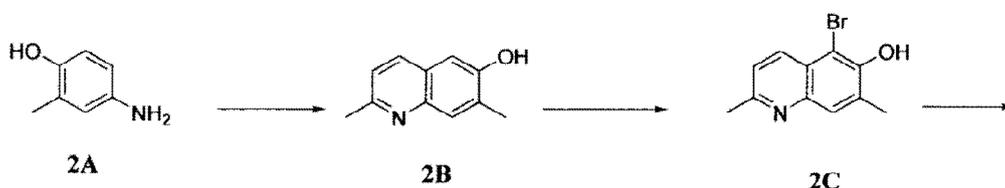
60

65

92

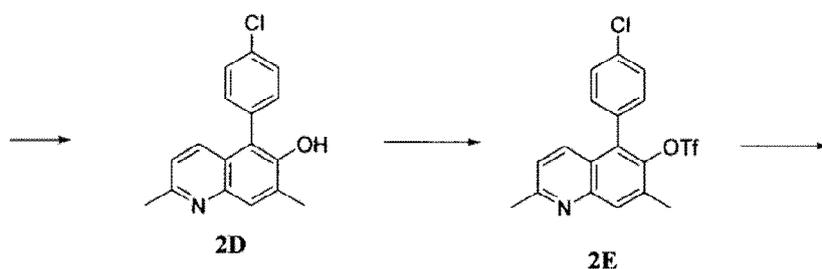
5

10



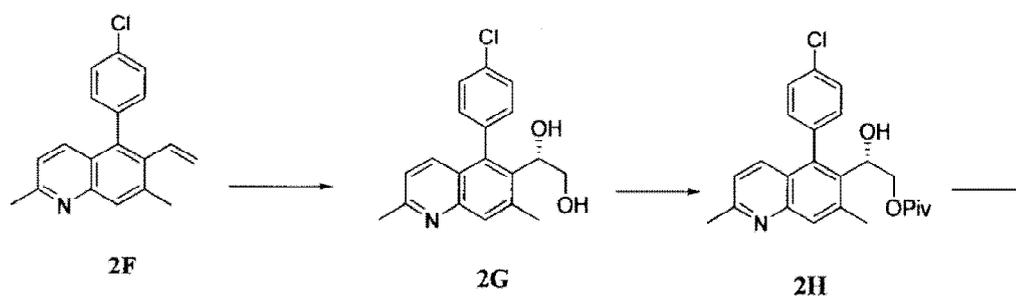
15

20



25

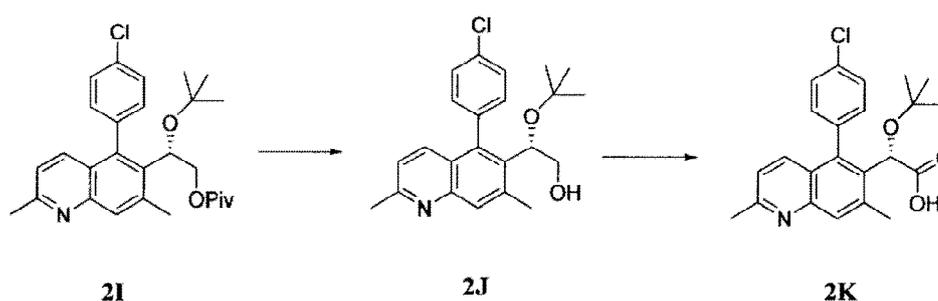
30



35

40

45



50

55

[0304] (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**2K**) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1L** de Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etanol (**2J**) en lugar del compuesto **1K**. $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3$: 398,9; Encontrado: 398,2, 400,1.

60

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etanol (**2J**):

Paso 1.

65

[0305] Preparación de 2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2B**): Compuesto **2B** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1B** del Ejemplo 1, excepto que 4-amino-2-metilfenol (**2A**) se utilizó en lugar de compuesto **1A**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 174,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 2.

5 **[0306]** Preparación de 5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2C**): Compuesto **2C** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1D** del Ejemplo 1, excepto que se usó 2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2B**) en lugar del compuesto **1C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 252,2, 254,2 (M+H)⁺.

Paso 3.

10 **[0307]** Preparación de 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2D**): Compuesto **2D** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1E** del Ejemplo 1, excepto que el 5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2C**) se usó en lugar del compuesto **1D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 284,2, 286,2 (M+H)⁺.

Paso 4.

15 **[0308]** Preparación de 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo trifluorometanosulfonato de (**2E**): Compuesto **2E** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1F** del Ejemplo 1, excepto que 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2D**) en lugar del compuesto **1E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 416,0, 418,0 (M+H)⁺.

Paso 5.

20 **[0309]** La preparación de 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetil-6-vinilquinolina (**2F**): El compuesto **2F** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1G** del ejemplo 1, excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo (**2E**) en lugar del compuesto **1F**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 294,3, 296,3 (M+H)⁺.

25 Paso 6.

30 **[0310]** La preparación de (S)-1-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**2G**): El compuesto **2G** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1H** del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetil-6-vinilquinolina (**2F**) en lugar del compuesto **1G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 328,2, 330,2 (M+H)⁺.

Paso 7.

35 **[0311]** La preparación de pivalato de (S)-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**2H**): El compuesto **2H** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar compuesto **1I** del Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-1-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**2G**) en lugar del compuesto **1H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 412,3, 414,3 (M+H)⁺.

Paso 8.

40 **[0312]** La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etilo (**2I**): El compuesto **2I** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1J** del ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**2H**) en lugar de compuesto **1I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 468,3, 470,3 (M+H)⁺.

45 Paso 9.

50 **[0313]** La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etanol (**2J**): el compuesto **2J** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1K** del Ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etilo (**2I**) en lugar de compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 384,2, 386,2 (M+H)⁺.

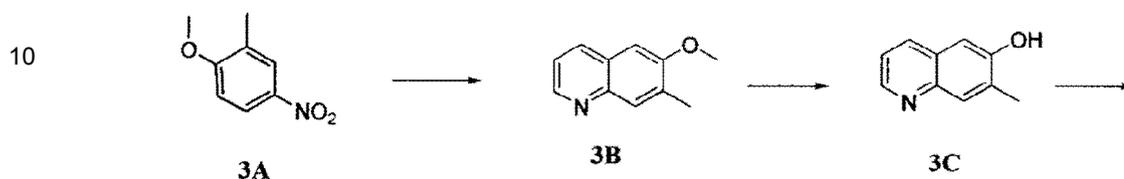
Ejemplo 3: Preparación de ácido(s)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**3I**).

55 **[0314]**

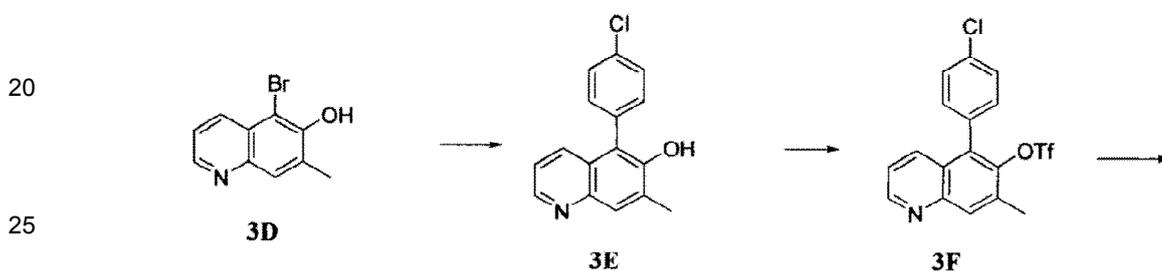
60

65

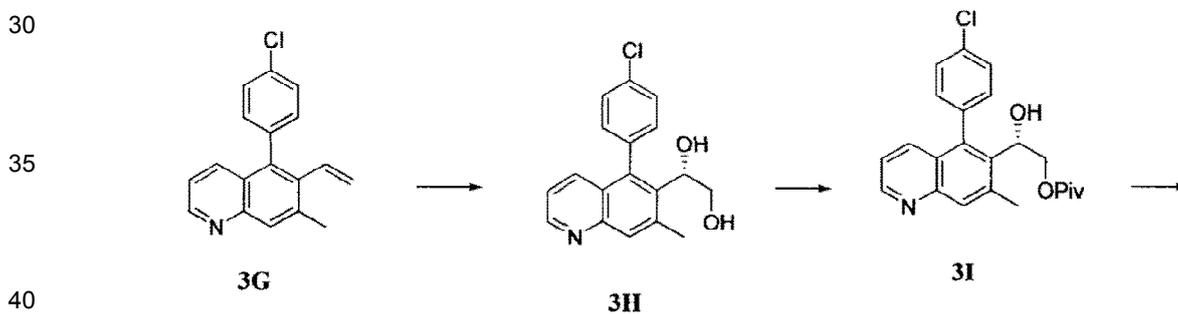
5



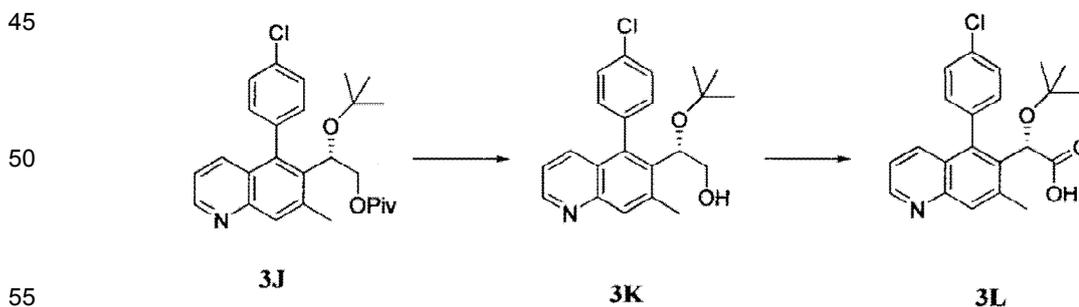
15



25



40



55

60 **[0315]** (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**3L**) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1L** de Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (**3K**) en lugar del compuesto **1L**. ¹H-RMN 300 MHz, (CDCl₃) δ 8,89-8,86 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃ClNO₃: 384,9; Encontrado: 384,1, 386,1.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-cloro fenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (**3K**):

65 Paso 1.

5 [0316] La preparación de 6-metoxi-7-metilquinolina (**3B**): 1-metoxi-2-metilo-4-nitrobenceno (**3A**) (5 g, 30,0 mmol), 3-amino-1-propanol (0,57 ml, 7,5 mmol), isopropanol (3,43 mL, 4,5 mmol), hidrato de cloruro de rutenio (III) (156 mg, 0,75 mmol), trifenilfosfina (588 mg, 2,24 mmol), y dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,69 g, 7,5 mmol) en dioxano/H₂O (67 mL/7 mL) se colocaron en un recipiente a presión de acero inoxidable. Después de lavar el sistema con argón, la mezcla se agitó a 180°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de gel de sílice (mezcla de acetato de etilo/cloroformo) para eliminar los compuestos inorgánicos y se concentró a presión reducida. La capa orgánica se vertió en salmuera saturada, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El material oleoso residual se separó por cromatografía en columna para dar el producto **3B** (200 mg, 15%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 174,2 (M+H)⁺. Paso 2.

10 [0317] La preparación de 7-metilquinolina-6-ol (**3C**): Compuesto **3C** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1C** del Ejemplo 1, excepto que el 6-metoxi-7-metilquinolina (**3B**) se utilizó en lugar del compuesto **1B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 160,2 (M+H)⁺.

15 Paso 3.

[0318] La preparación de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ol (**3D**): Compuesto **3D** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1D** del Ejemplo 1, excepto que 7-metilquinolina-6-ol (**3C**) se utilizó en lugar del compuesto **1C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 238,1,240,1 (M+H)⁺.

20 Paso 4.

[0319] La preparación de 5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ol (**3E**): El compuesto **3E** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1E** del Ejemplo 1, excepto que 5-bromo-7-metilquinolina-6-ol (**3D**) en lugar del compuesto **1D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 270,2, 272,2 (M+H)⁺.

25 Paso 5.

[0320] La preparación de trifluorometanosulfonato de 5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo (**3F**): El compuesto **3F** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1F** del Ejemplo 1, excepto que 5-(4-clorofenilo)-7-metilo-quinolina-6-ol (**3E**) en lugar del compuesto **1E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 402,0, 404,0 (M+H)⁺.

30 Paso 6.

[0321] La preparación de 5-(4-clorofenilo)-7-metilo-6-vinilquinolina (**3G**): Compuesto **3G** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1G** del Ejemplo 1, excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo (**3F**) en lugar de **1F**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 280,2, 282,2 (M+H)⁺. Paso 7.

[0322] La preparación de (S)-1-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**3H**): El compuesto **3H** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1H** del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-(4-clorofenilo)-7-metilo-6-vinilo-quinolina (**3G**) en lugar del compuesto **1G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 314,2, 316,2 (M+H)⁺.

40 Paso 8

[0323] La preparación de pivalato de (S)-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**3I**): Compuesto **3I** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1I** de Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-1-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**3H**) en lugar del compuesto **1H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 398,2, 400,2 (M+H)⁺.

50 Paso 9.

[0324] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (**3J**): El compuesto **3J** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar compuesto **1J** del Ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**3I**) en lugar del compuesto **1I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 454,3, 456,3 (M+H)⁺.

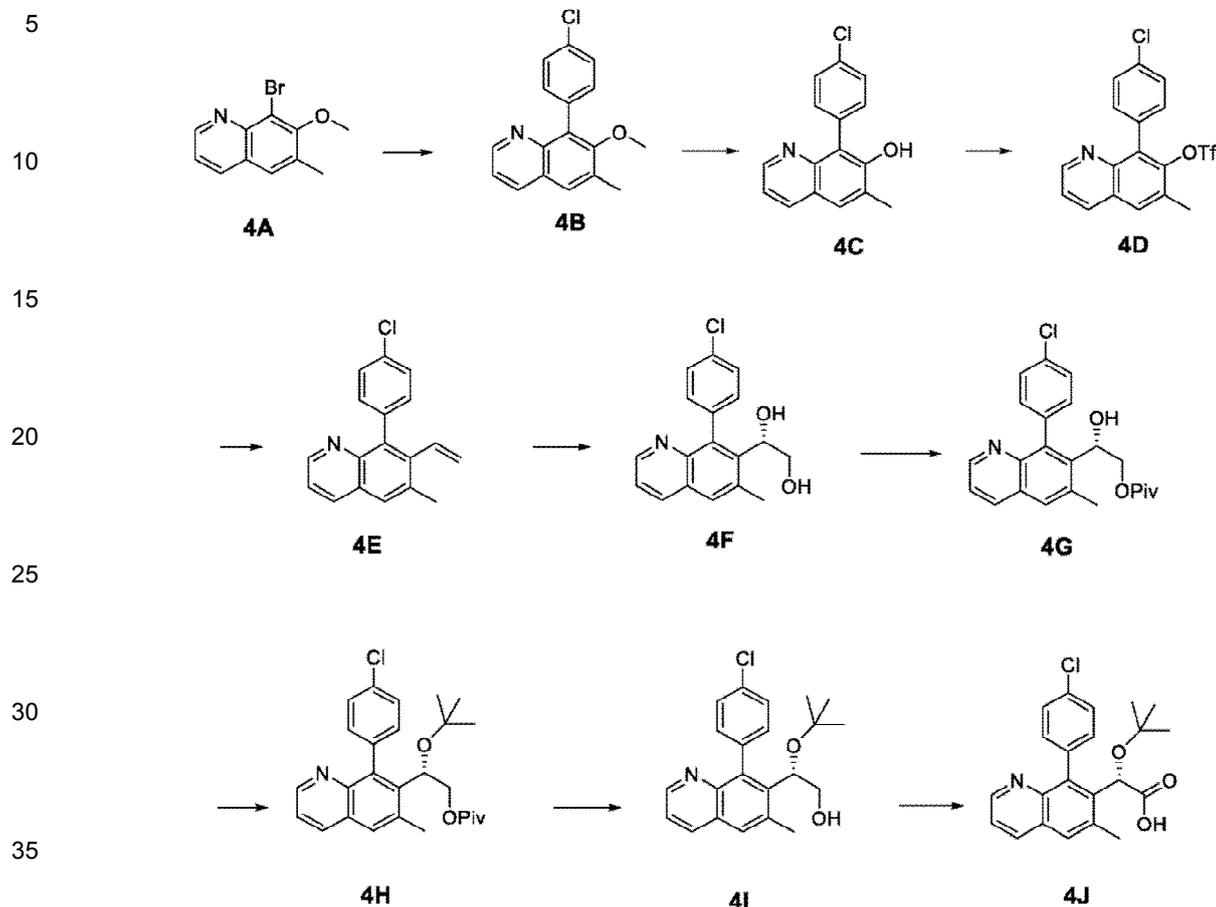
55 Paso 10.

[0325] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (**3K**): el compuesto **3K** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1K** del ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (**3J**) en lugar del compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 370,2, 372,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo de referencia 4: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)acético (**4J**).

65

[0326]



40 [0327] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)acético (**4J**) siguiendo el
 procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1L** de Ejemplo 1, excepto que se utilizó (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-
 45 clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)etanol (**4I**) en lugar del compuesto **1K**. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,97-8,91 (m,
 1H), 8,86-8,82 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,73 (s,
 3H), 0,99 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃ClNO₃: 384,9; Encontrado: 384,1, 386,1.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)etanol (**4I**):

Paso 1.

50 [0328] La preparación de 8-(4-clorofenilo)-7-metoxi-6-metilquinolina (**4B**): Compuesto **4B** se preparó siguiendo el
 procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1E** del Ejemplo 1, excepto que se usó 8-bromo-7-metoxi-6-
 metilquinolina (**4A**) en lugar de compuesto **1D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 284,2, 286,2 (M+H)⁺.

Paso 2.

55 [0329] La preparación de 8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ol (**4C**): Compuesto **4C** se preparó siguiendo el
 procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1C** del Ejemplo 1, excepto que 8-(4-clorofenilo)-7-metoxi-6-
 metilquinolina (**4B**) se usó en lugar del compuesto **1B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 270,2,272,2 (M+H)⁺.

60 Paso 3.

[0330] La preparación de trifluorometanosulfonato de 8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo (**4D**): Compuesto **4D** se
 preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1F** del ejemplo 1, excepto que 8-(4-cloro-
 65 fenilo)-6-metilquinolina-7-ol (**4C**) en lugar del compuesto **1E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 402,0, 403,9 (M+H)⁺.

Paso 4.

5 **[0331]** La preparación de 8-(4-clorofenilo)-6-metilo-7-vinilquinolina (**4E**): Compuesto **4E** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1G** del Ejemplo 1, excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo (**4D**) en lugar del compuesto **1F**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 280,2, 282,2 (M+H)⁺. Paso

10 **[0332]** La preparación de (S)-1-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo) etano-1,2-diol (**4F**): Compuesto **4F** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1H** del Ejemplo 1, excepto que se usó 8-(4-clorofenilo)-6-metilo-7-vinilo-quinolina (**4E**) en lugar del compuesto **1G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 314,1, 316,1 (M+H)⁺. Paso

15 **[0333]** La preparación de pivalato de (S)-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)-2-hidroxi-etilo (**4G**): Compuesto **4G** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1I** de ejemplo 1, excepto que se usó (S)-1-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo) etano-1,2-diol (**4F**) en lugar del compuesto **1H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 398,2,400.2 (M+H)⁺.

Paso 7.

20 **[0334]** La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)etilo (**4H**): Compuesto **4H** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar Compuesto **IJ** del ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)-2-hidroxi-etilo (**4G**) en lugar del compuesto **1I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 454,3,456.3 (M+H)⁺.

Paso 8.

25 **[0335]** La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)etanol (**4I**): Compuesto **4I** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1K** del Ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(8-(4-clorofenilo)-6-metilquinolina-7-ilo)etilo (**4H**) en lugar del compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 370,2, 372,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 5: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,4-diclorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**5J**).

[0336]

35

40

45

50

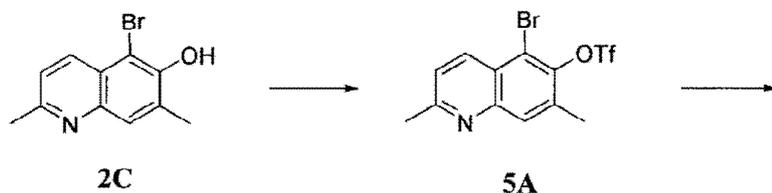
55

60

65

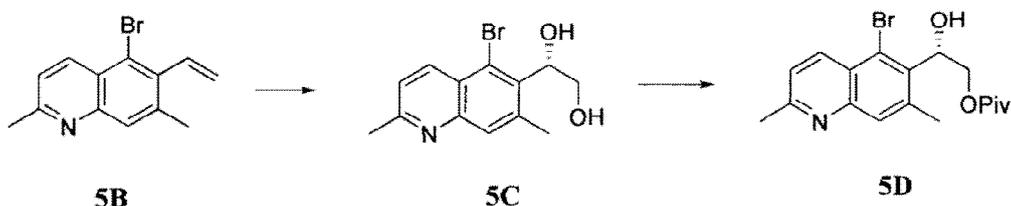
5

10



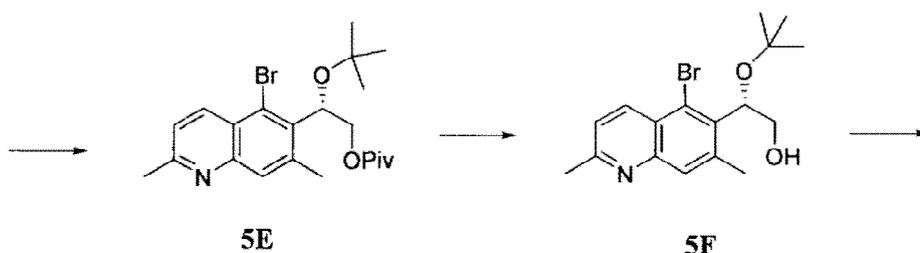
15

20



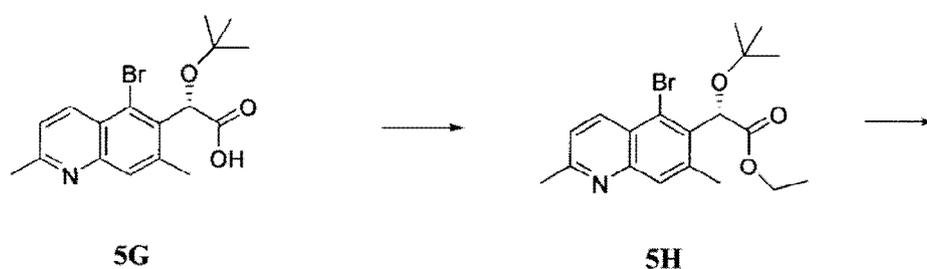
25

30



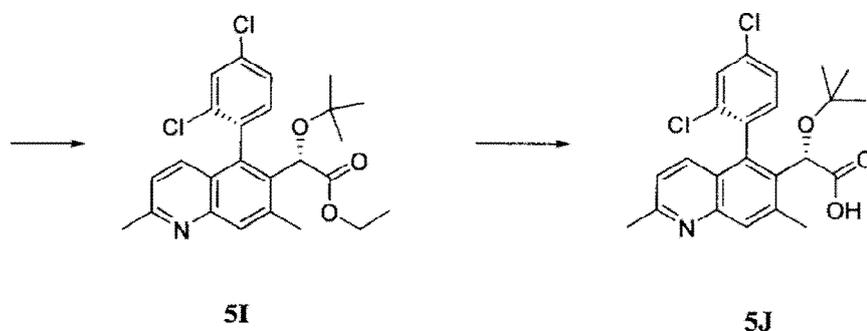
35

40



45

50



55

60

65

[0337] A una solución agitada de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,4-diclorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato (**5I**) (15 mg como sal de TFA, 0,027 mmol) en THF y metanol (3 ml/1 mL) se añadió una solución de 1 M NaOH (1 mL, exceso) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC Prep. Para proporcionar el isómero deseado de **5J** como una sal de TFA (11 mg, 77%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS- ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄Cl₂NO₃: 433,3; Encontrado:

432,1, 434,1.

[0338] El isómero (S, R) de **5J** se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito anteriormente, excepto que el isómero (S, R) de **5I** se usó en la reacción. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,18 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66- 7,62 (m1H), 5,17 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄Cl₂NO₃: 433,3; Encontrado: 432,1, 434,1

Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,4-diclorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato (**5I**):

10 Paso 1.

[0339] La preparación de trifluorometanosulfonato de 5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo (**5A**): Compuesto **5A** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1F** del Ejemplo 1, excepto que 5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ol (**2C**) se usó en lugar del compuesto **1E**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 383,9,385,9 (M+H)⁺.

15 Paso 2.

[0340] La preparación de 5-bromo-2,7-dimetilo-6-vinilquinolina (**5B**): PdCl₂(PPh₃)₂ se añadió (207 mg, 0,30 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo trifluorometanosulfonato (**5A**) (1,13 g, 2,95 mmol), tributilo(vinilo)estannano (0,95 ml, 3,25 mmol) y cloruro de litio (375 mg, 8,85 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón, se calentó a 80°C durante 4 horas, y luego el componente volátil se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **5b** (678 mg, 88%). LCMS-ESI⁺ (m/z): 262,1, 264,1 (M+H)⁺. Paso 3.

25 Paso 3.

[0341] La preparación de (S)-1-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**5C**): Compuesto **5C** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1H** del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-2,7-dimetilo-6-vinilquinolina (**5B**) en lugar del compuesto **1G**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 296,1, 298,1 (M+H)⁺.

30 Paso 4.

[0342] La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-hidroxi-etilo (**5D**): Compuesto **5D** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1I** de Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-1-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**5C**) en lugar del compuesto **1H**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 380,2, 382,2 (M+H)⁺.

35 Paso 4.

Paso 5.

[0343] La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo (**5E**): Compuesto **5E** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1J** de Ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-hidroxi-etilo (**5D**) en lugar del compuesto **1I**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 436,2, 438,2 (M+H)⁺.

40 Paso 5.

Paso 6

[0344] La preparación de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol (**5F**): Compuesto **5F** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1K** del Ejemplo 1, excepto que se utilizó pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilo-quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo (**5E**) en lugar del compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 352,2, 354,2 (M+H)⁺.

45 Paso 6.

Paso 7

[0345] La preparación de ácido (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**5G**): Compuesto **5G** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1L** del Ejemplo 1, excepto que se usó (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilo-quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol (**5F**) en lugar del compuesto **1K**. LCMS-ESI⁺ (m/z): 366,1, 368,1 (M+H)⁺.

50 Paso 7.

Paso 8

[0346] La preparación de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (**5H**): a una solución agitada de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**5G**) (180 mg, 0,49 mmol) en DMF (15 mL) se añadió carbonato de cesio (321 mg, 0,98 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 10 min, se añadió yodoetano (0,059 ml, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió mediante la adición lenta de una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro **5H** (168 mg, 87%). LCMS-ESI⁺ (m/z): 394,1, 396,1 (M+H)⁺. Paso 9.

60 Paso 8.

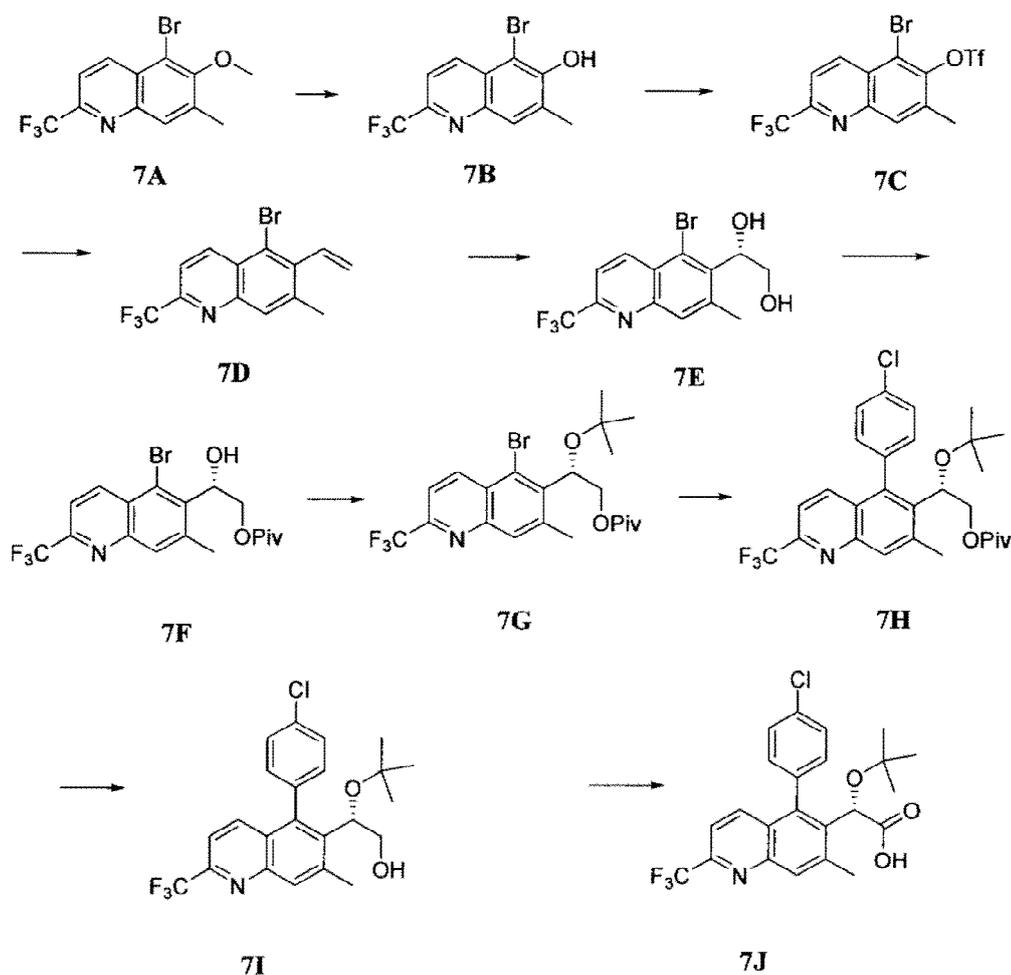
65 Paso 9.

Paso 2.

[0351] La preparación de (2S)-2-terc-butoxi-2-(5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etanol (**6C**): Compuesto **6C** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1K** del Ejemplo 1 excepto que (2S)-2-terc-butoxi-2-(5-(2,3-dihidropirano [4,3,2-de] quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etilo pivalato (**6B**) se usó en lugar del compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (**7J**).

[0352]



[0353] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (**7J**) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1L** del Ejemplo 1, excepto que (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (**7I**) fue usado en lugar del compuesto **1K**. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 0,99 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂ClF₃NO₃: 452,9; Encontrado: 452,1, 454,1.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (**7I**):

Paso 1.

[0354] La preparación de 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ol (**7B**): Compuesto **7B** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1C** del Ejemplo 1, excepto que 5-bromo-6-metoxi-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina (**7A**) en lugar del compuesto **1B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 306,1, 308,1 (M+H)⁺. Paso 2.

[0355] La preparación de trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo (**7C**): El

compuesto **7C** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1F** del Ejemplo 1, excepto que se utilizó 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ol (**7B**) en lugar del compuesto **1E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 437,8, 439,8 (M+H)⁺.

5 Paso 3.

10 **[0356]** La preparación de 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)-6-vinilquinolina (**7D**): Compuesto **7D** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **5B** del Ejemplo 5, excepto que se utilizó el trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo (**7C**) en lugar del compuesto **5A**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 316,1, 318,1 (M+H)⁺.

Paso 4.

15 **[0357]** La preparación de (S)-1-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etano-1,2-diol (**7E**): El compuesto **7E** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1H** del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)-6-vinilquinolina (**7D**) en lugar de **7** del compuesto **1G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 350,1, 352,1 (M+H)⁺.

20 Paso 5

25 **[0358]** La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**7F**): el compuesto **7F** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1I** del ejemplo 1, excepto que se usó (S)-1-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etano-1,2-diol (**7E**) en lugar de Compuesto **1H**. Paso 6.

30 **[0359]** La preparación de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo pivalato de (**7G**): Compuesto **7G** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1J** del ejemplo 1, excepto que se usó pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)-2-hidroxietilo (**7F**) en lugar del compuesto **1I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 490,2, 492,2 (M+H)⁺.

Paso 7

35 **[0360]** La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (**7H**): El compuesto **7H** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **1E** del Ejemplo 1, excepto que el pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (**7G**) fue utilizado en lugar del compuesto **1D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 522,2, 524,2 (M+H)⁺. Paso 8

40 **[0361]** La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (**7I**): Siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **1K** del Ejemplo 1, excepto que el pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (**7H**) se usó en lugar del compuesto **1J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 438,2,440,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 8: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**8L**).

[0362]

50

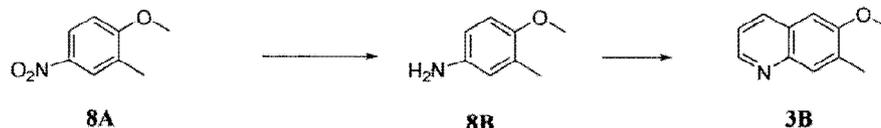
55

60

65

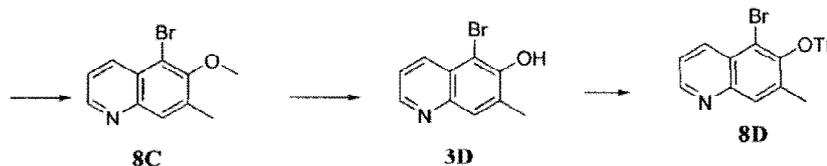
5

10

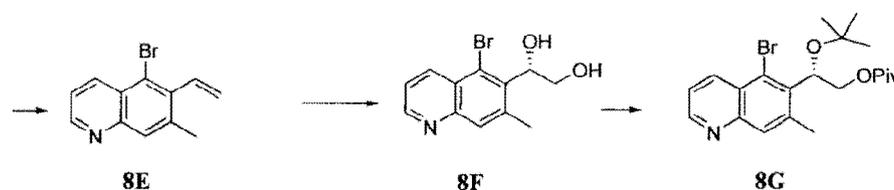


15

20

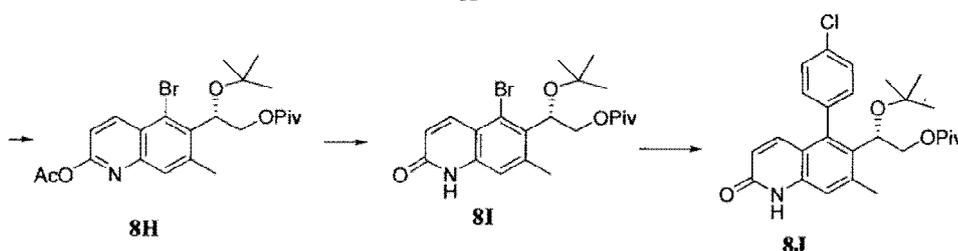


25



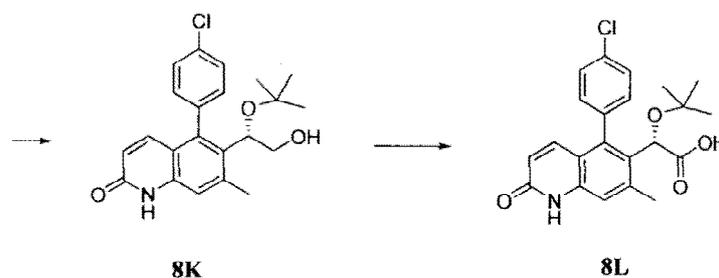
30

35



40

45



50 **[0363]** Una solución madre de trióxido de ácido periódico/cromo se preparó de acuerdo con el documento WO 99/52850 mediante la disolución de ácido peryódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2% mol) en acetonitrilo húmedo (0,75% H₂O) a un volumen de 114 mL. Esta solución madre (0,40 mL) se añadió a una solución de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxiethyl)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (**8K**, 4,4 mg) en acetonitrilo húmedo (1,5 ml, 0,75% H₂O) a 0°C. Después de agitarse durante 60 min a 0°C, la reacción se inactivó con 1,5 M solución K₂HPO₄ y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se lavó con 1:1 de salmuera/H₂O (2x), NaHSO₃/salmuera saturada, y se secó (MgSO₄). La concentración y la purificación por HPLC preparativa dieron ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**8I**) (2 mg). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 7,56-7,53 (3 H, m), 7,35 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1 H, s), 6,43 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 5,06 (1 H, s), 2,55 (3 H, s), 0,95 (9 H, s). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃ClNO₄: 400,9; Encontrado: 400,2; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₁ClNO₄: 398,9; Encontrado: 397,9.

Preparación de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxiethyl)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (**8K**):

Paso 1.

65

[0364] La preparación de 4-metoxi-3-metilaniлина (**8B**): a la solución de 1-metoxi-2-metilo-4-nitrobenzeno (10 g, 60

mmol) en EtOH y EtOAc (250 ml, 3:2) se añadió 10% de Pd/C (2 g). La mezcla se agitó durante 24 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadió Celite y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La concentración a presión reducida produjo 4-metoxi-3-metilanilina (**8B**) (8,2 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 138,2 (M+H)⁺. Paso 2.

5
10
15
20
[0365] La preparación de 6-metoxi-7-metilquinolina (**3B**): a 4-metoxi-3-metilanilina (6,7 g) se le añadió H₂SO₄ concentrado (12,4 mL), seguido de glicerina (21,1 g), ácido m-nitrobenzenosulfónico (6,53 g), H₃BO₃ (3,4 g) y FeSO₄·7H₂O (3,2 g). La mezcla se agitó a 140°C durante 1 h. La reacción se enfrió a 25°C, se inactivó con agua helada y se neutralizó con 30% de KOH. La mezcla se extrajo con DCM (2x), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 6-metoxi-7-metilquinolina (4,3 g) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 174,1 (M+H)⁺.

Paso 3.

15
20
[0366] La preparación de 5-bromo-6-metoxi-7-metilquinolina (**8C**): a la solución de 6-metoxi-7-metilquinolina (4,28 g, 24,6 mmol) en 50 mL de H₂SO₄ concentrado se añadió NBS (4,41 g, 14,6 mmol) a 15°C, y la reacción se agitó a 15°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (600 mL). La mezcla acuosa se ajustó con una solución de KOH al 50% a pH ~ 10, y luego se extrajo con DCM (3X). El extracto combinado se secó con sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio 5-bromuro-6-metoxi-7-metilquinolina (6,3 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 252,1, 254,1 (M+H)⁺.

Paso 4.

25
30
[0367] La preparación de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ol (**3D**): a la solución de 5-bromo-6-metoxi-7-metilquinolina (6,5 g, 25,8 mmol) en DCM (150 mL) se añadió BBR₃ lentamente (77,3 ml, 1,0 M en DCM, 77,3 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente metanol (40 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El sólido se disolvió en metanol (100 mL) y se trató con una solución de hidróxido de sodio 1,0 N (50 mL) (pH ~ 12). La mezcla se agitó durante 12 horas y se añadió ácido acético para ajustar el pH a entre 4 y 5. La mezcla se filtró y se lavó con agua. El sólido gris se secó a presión reducida para dar 5-bromo-7-metilquinolina-6-ol (5,0 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 238,2, 240,1 (M+H)⁺, 236,1, 238,0 (MH).

Paso 5.

35
40
[0368] La preparación de trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo (**8D**): a la solución de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ol (238 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 mL) y piridina (2 mL) se añadió Tf₂O (0,34 ml, 2,0 mmol) a -30°C. La mezcla se agitó y calentó a 0°C durante un período de 2 horas. La reacción se inactivó con la adición lenta de solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo. LC-MS-ESI⁺ (*m/z*): 369,9, 371,9 (M+H)⁺. Paso 6

45
50
[0369] La preparación de 5-bromo-7-metilo-6-vinilquinolina (**8E**): una mezcla de trifluorometansulfonato de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo (230 mg, 0,62 mmol), tributilo (vinilo) estannano (200 µL, 0,68 mmol), cloruro de litio (78 mg, 1,86 mmol) y PdCl₂(PPH₃)₂ (43 mg) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para proporcionar 5-bromo-7-metilo-6-vinilquinolina (120 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 248,2, 250,2 (M+H)⁺.

Paso 7.

55
60
[0370] La preparación de (S)-1-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (**8F**): AD-mezcla-α (0,7 g) se añadió a un disolvente mixto de *t*-butanol y agua (2,5 ml/2,5 mL) y se agitó a 25°C durante 5 minutos, se enfrió a 0°C. La mezcla se transfirió a otro matraz que contenía 5-bromo-7-metilo-6-vinilquinolina (120 mg) y se agitó a 0°C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc) para proporcionar (S)-1-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (118 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 282,1, 284,1 (M+H)⁺.

Paso 8.

65
[0371] La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (**8G**): a una solución agitada de (S)-1-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo) etano-1,2-diol (118 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (5 mL) y piridina (1 mL) se añadió cloruro de trimetilacetilo (100 ml, 0,84 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con la adición lenta de solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el intermedio (124 mg) m/Z 366,1, 368,1 (M+H)⁺. A la solución del intermedio anterior (124 mg, 0,34 mmol) en *t*-butilacetato (3 mL)

se añadió ácido perclórico al 70% (67 μ L, 1,1 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas, se inactivó con la adición lenta de solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para proporcionar pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (133 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 422,1, 424,2 (M+H)⁺.

Paso 9.

[0372] La preparación de pivalato de (S)-2-(2-acetoxi-5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (**8H**): **a la solución** de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (130 mg, 0,31 mmol) en DCM (2 mL) se añadió mCPBA (70%, 95 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio el N-óxido intermedio (147 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 438,2, 440,2 (M+H)⁺. Al intermedio anterior se añadió anhídrido acético (5 mL). La mezcla se calentó a 140°C durante 10 horas. El exceso de reactivos se eliminó a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó pivalato de (S)-2-(2-acetoxi-5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (130 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 480,0, 482,0 (M+H)⁺.

Paso 10

[0373] La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (**8I**): **a la solución** de pivalato de (S)-2-(2-acetoxi-5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (130 mg) en etanol (7,5 mL) se añadió una solución acuosa de metilamina (0,5 ml, 50%) La mezcla se calentó a 78°C durante 80 min. La concentración y purificación dieron pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (68 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 438,2, 440,2 (M+H)⁺.

Paso 11.

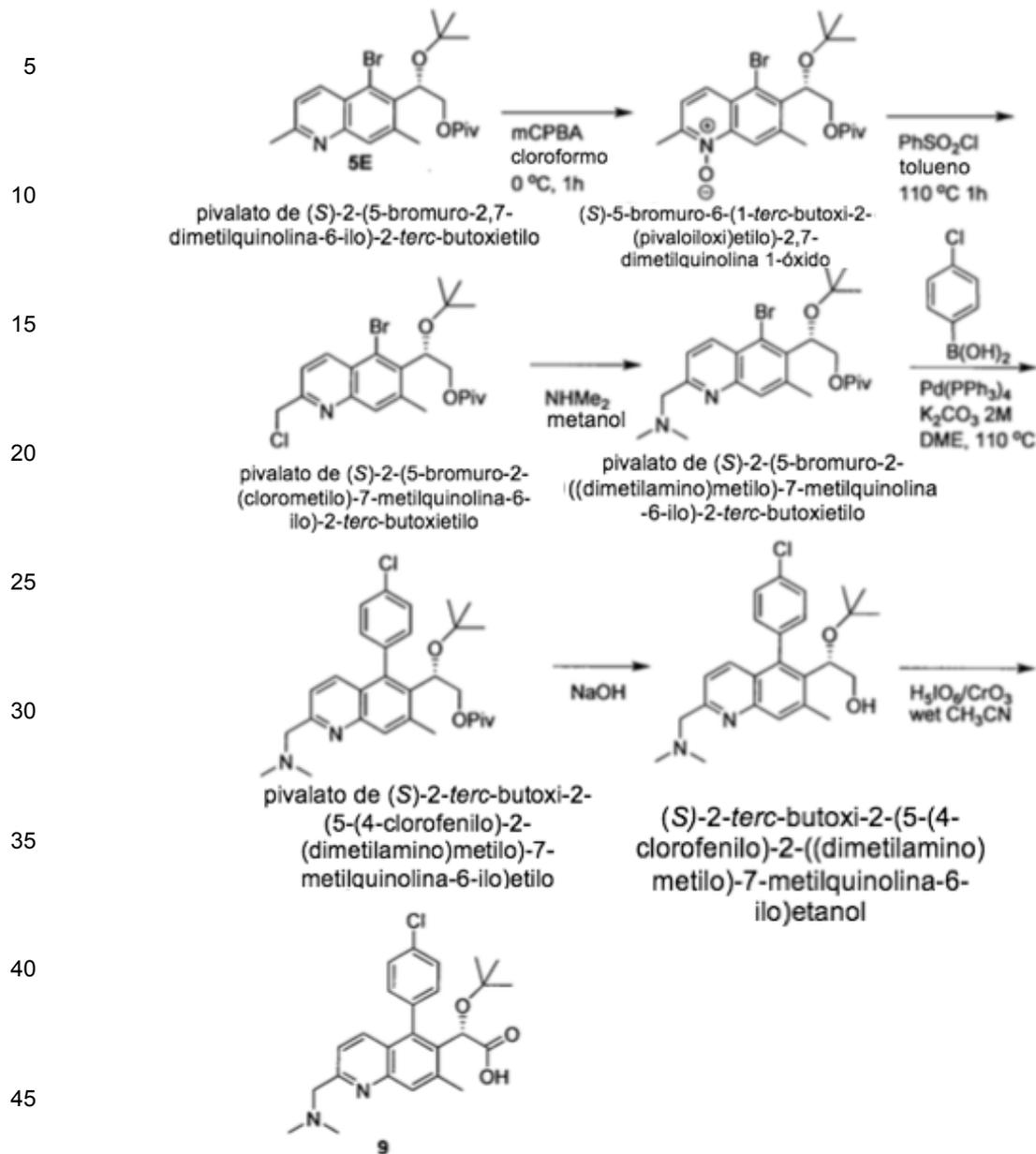
[0374] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (**8J**): La mezcla de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxietilo (34 mg, 0,078 mmol), Pd(PPh)₃₄ (9 mg), ácido 4-clorofenilborónico (16 mg, 0,1 mmol), solución acuosa K₂CO₃ (0,15 ml, 2 M, 0,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se calentó a 100°C por 90 minutos. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación dieron pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (22 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 470,3 (M+H)⁺.

Paso 12.

[0375] La preparación de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxietilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (**8K**): **a la solución** de (El pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (5,8 mg) en THF y metanol (1,5 mL/0,5 mL) se añadió solución de 1 M NaOH (0,6 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración dio (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxietilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (4,4 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 386,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**9**).

[0376]



50 **[0377]** La preparación de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: a una solución agitada de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo (**5E**) (118 mg, 0,31 mmol) en cloroformo (5 mL) se añadió mCPBA (209 mg, 77%, 0,93 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora antes de inactivarse con solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacuo*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (52 mg, 37%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 452,1,454.1 (M+H)⁺.

60 **[0378]** La preparación de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo: a una solución agitada de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (25 mg, 0,055 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,06 mL, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió dimetilamina (2 ml de solución 2M en metanol, exceso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacuo*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (11 mg, 42%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 479,3, 481,3 (M+H)⁺.

5 **[0379]** La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: Pd(PPh₃)₄ (2,5 mg, 0,002 mmol) se añadió a una mezcla de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (11 mg, 0,023 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (7 mg, 0,046 mmol), K₂CO₃ (0,06 ml de 2 M en agua, 0,13 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 110°C durante 30 min bajo microondas, y luego el componente volátil se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (5,6 mg, 48%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 511,3, 513,3 (M+H)⁺.

10 **[0380]** La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: a una solución agitada de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (5,6 mg, 0,011 mmol) en THF y metanol (1,5 ml/0,5 mL) se añadió una solución 2M de NaOH (0,5 ml, exceso) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (3,0 mg, 64%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 427,3, 429,2 (M+H)⁺.

20 **[0381]** La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**9**): se preparó una solución madre de ácido periódico/trióxido de cromo de acuerdo con el documento WO 99/52850 disolviendo ácido peryódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2% en moles) en acetonitrilo húmedo (0,75% H₂O) a volumen de 114 mL. Esta solución madre (0,50 mL) se añadió a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (3 mg, 0,007 mmol) en acetonitrilo húmedo (2,0 ml, 0,75% de H₂O) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se inactivó con solución de NaHCO₃. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera/H₂O 1:1 (2x), luego con NaHSO₃ saturado/salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto como sal de TFA (2,5 mg, 81%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,04 (s, 6 H), 2,68 (s, 3H), 0,98 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₃: 441,9; Encontrado: 441,2, 443,3.

30 Ejemplo 10: ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)acético (**10**).

[0382]

35

40

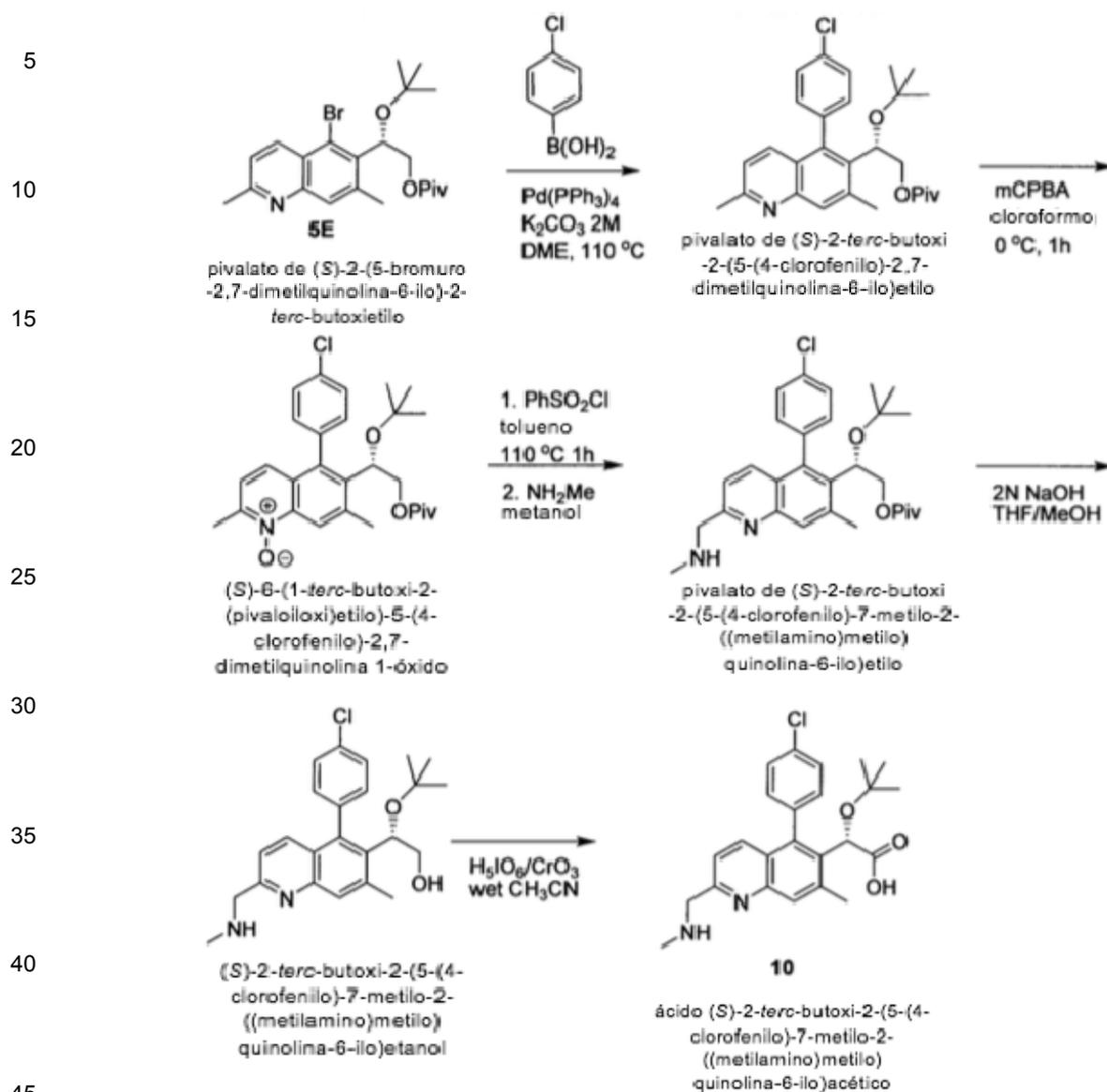
45

50

55

60

65



[0383] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etilo: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (69 mg, 0,06 mmol) a una mezcla de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo (**5E**) (325 mg, 0,75 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (175 mg, 1,1 mmol), K_2CO_3 (1,3 ml de 2 M en agua, 2,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 110°C durante 30 min bajo microondas, y luego el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (256 mg, 73%). LCMS-ESI⁺ (m/z): 468,3, 469,3 (M+H)⁺.

[0384] La preparación de (S)-6-(1-terc-Butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: siguiendo el procedimiento utilizado para preparar compuesto de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido del Ejemplo 9, excepto que pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo. LCMS-ESI⁺ (m/z): 484,3, 486,3 (M+H)⁺.

[0385] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)etilo: siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de pivalato de (S)-2-(5-bromo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo del Ejemplo 9, excepto que (S)-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido se usó en lugar de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-

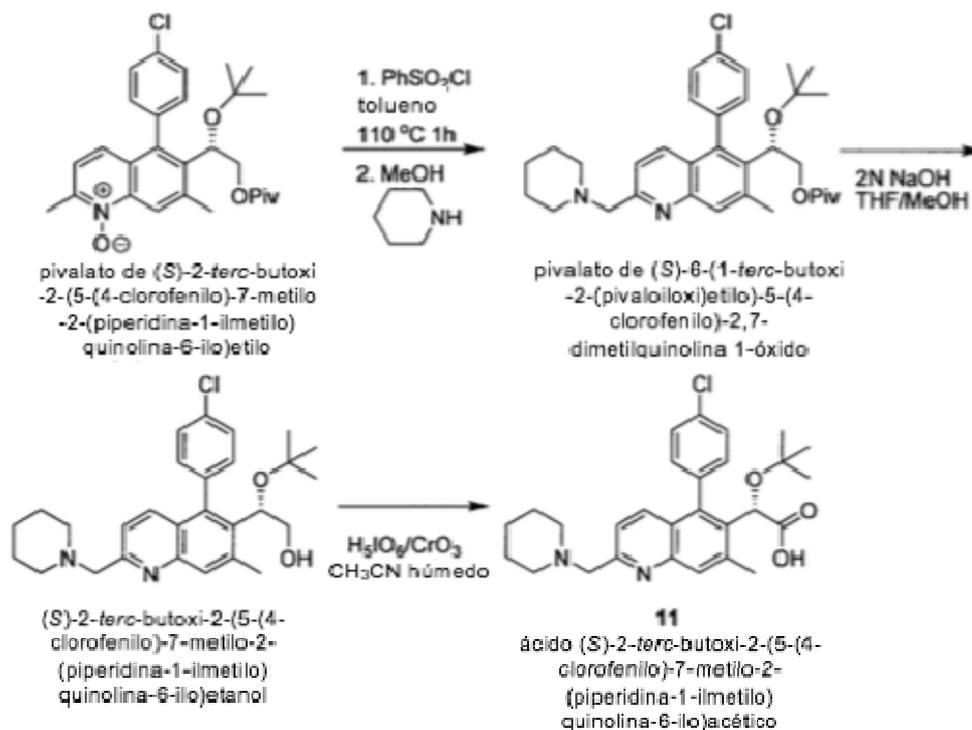
(pivaloiloxi)etilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido y solución de metilamina se utilizó en lugar de solución de *N,N*-dimetilamina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 497,3, 499,3 (M+H)⁺.

[0386] La preparación de (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)etanol: Siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 9, excepto que pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo-pivalato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 413,3, 415,3 (M+H)⁺.

[0387] La preparación de ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)acético (**10**): Siguiendo el procedimiento utilizado para preparar ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**9**) del Ejemplo 9, excepto que (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilamino)metilo)quinolina-6-ilo)etanol se usó en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etano. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇ClN₂O₃: 427,9; Encontrado: 427,2, 429,2.

Ejemplo 11: ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)acético: (**11**).

[0388]



[0389] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etilo: (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etilo-pivalato se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar compuesto (S)-2-(5-bromo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo pivalato del Ejemplo 9, excepto que (S)-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido se usó en lugar de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi) 1-óxido se usó de 2-(pivaloiloxi)etilo)-2,7-dimetilquinolina, y piperidina en lugar de solución de *N,N*-dimetilamina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 551,3, 553,3 (M+H)⁺.

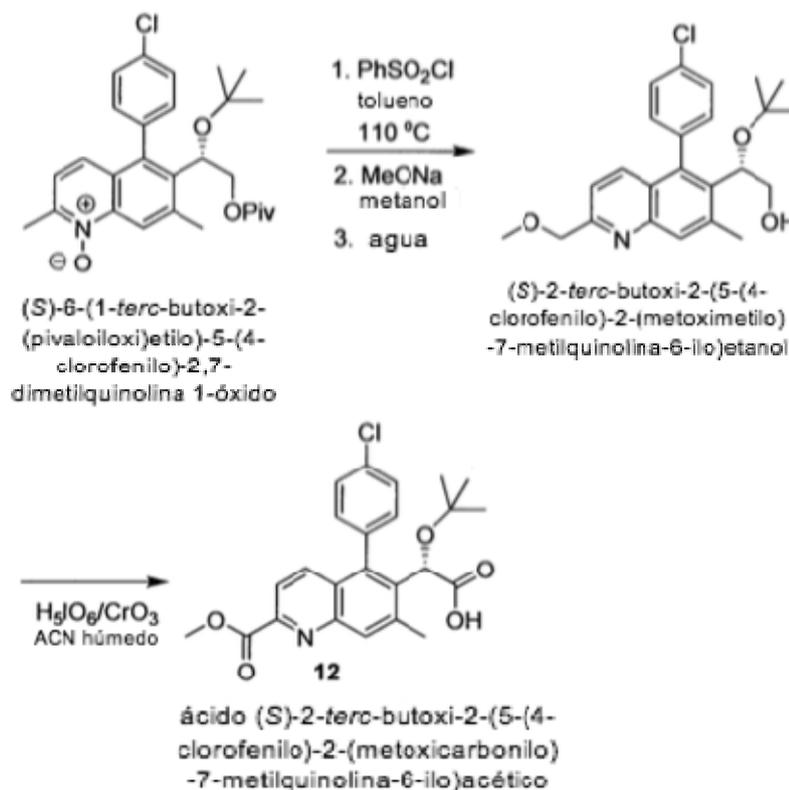
[0390] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etanol: se preparó (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etanol siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 9, excepto que (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-yl)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 467,4, 469,3 (M+H)⁺.

[0391] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-

ilo)acético (**11**): Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)acético siguiendo el procedimiento usado para preparar ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**9**) del Ejemplo 9, excepto que se utilizó (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piperidina-1-ilmetilo)quinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₃ClN₂O₃: 482,0; Encontrado: 481,3, 483,3.

Ejemplo 12: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético: (**12**).

[0392]

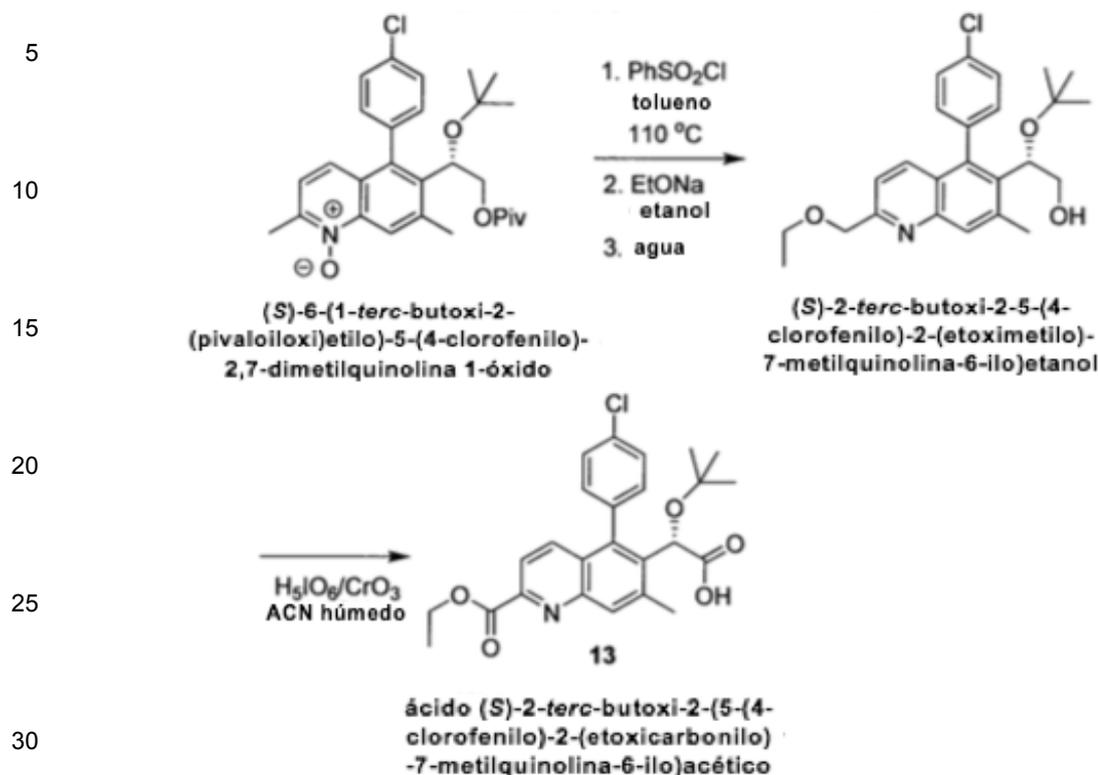


[0393] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: a una solución agitada de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (compuesto del Ejemplo 10) (14 mg, 0,03 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,04 ml, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metóxido sódico (1 ml de solución al 25% en metanol, exceso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se añadió agua (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (4,8 mg, 33%). LCMS-ESI⁺ (m/z): 414,2, 416,2 (M+H)⁺.

[0394] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**12**): una solución madre de el ácido periódico/trióxido de cromo se preparó de acuerdo con el documento WO 99/52850 disolviendo ácido peryódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2% en moles) en acetonitrilo húmedo (0,75% H₂O) a un volumen de 114 mL. Esta solución madre (0,50 mL) se añadió a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (4,8 mg, 0,01 mmol) en acetonitrilo húmedo (2,0 ml, 0,75% de H₂O) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se inactivó con solución de NaHCO₃. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se lavó con 1:1 de salmuera/H₂O (2x), luego NaHSO₃/salmuera saturada. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto como sal de TFA (2,7 mg, 61%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,10-8,00 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 0,98 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅ClNO₅: 442,9; Encontrado: 442,2, 444,2.

Ejemplo 13: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**13**).

[0395]



[0396] La preparación de (S)-2-*tert*-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol:(S)-2-*tert*-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 12, excepto que se usó solución de etóxido de sodio en etanol en lugar de metóxido de sodio en solución de metanol. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 428,2, 430,2 (M+H)⁺.

[0397] La preparación de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**13**): Se preparó ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 12, excepto que se usó (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,10-8,00 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,50 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (t, 3 H) 0,98 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClNO₅: 456,9; Encontrado: 456,2, 458,2.

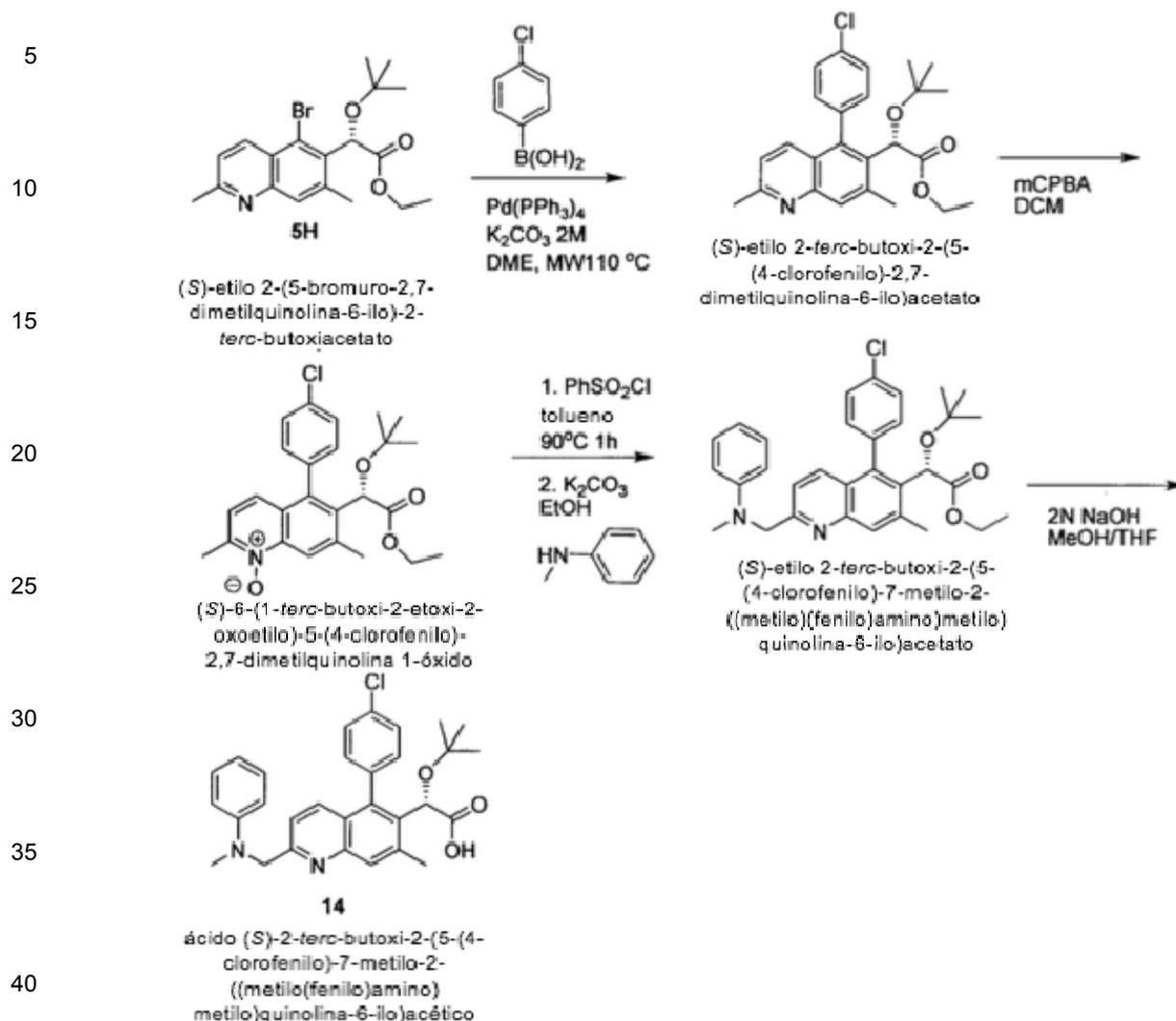
Ejemplo 14: Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético (14)

[0398]

55

60

65



[0399] La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (68 mg, 0,06 mmol) a una mezcla de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacético (**5H**) (230 mg, 0,59 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (183 mg, 1,17 mmol), K_2CO_3 (1,0 ml de 2 M en agua, 2,06 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 110°C durante 30 min bajo microondas, y luego el componente volátil se eliminó a *vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a *vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (200 mg, 80%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 426,2, 428,2 (M+H)⁺.

[0400] La preparación de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: A una solución agitada de se añadió una solución de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 mL) mCPBA (114 mg, 77%, 0,51 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora antes de inactivarse con solución de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM (30 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a *vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (104 mg, 94%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 442,2, 444,3 (M+H)⁺.

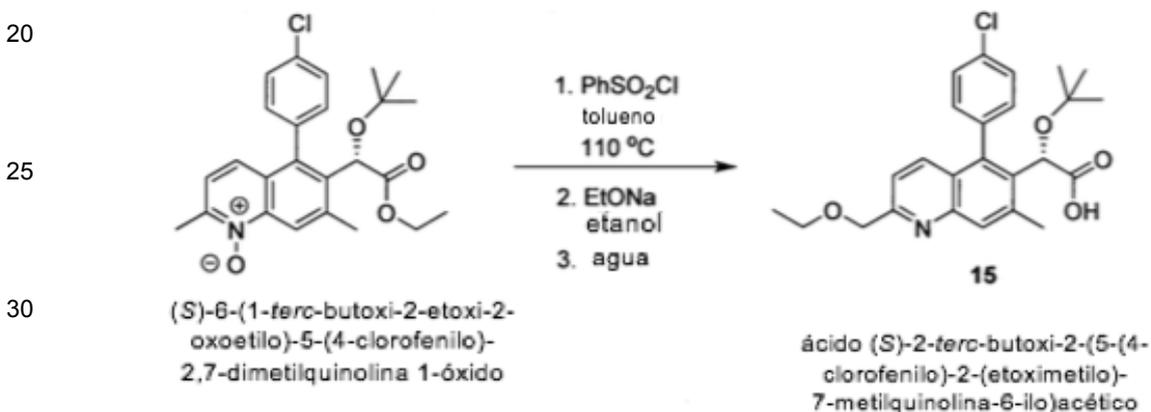
[0401] La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo)(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo) acetato: a una solución agitada de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (13 mg, 0,029 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió cloruro de bencensulfonilo (0,2 ml, exceso). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. N-metilanilina (0,2 ml, exceso) y K_2CO_3 se añadieron (250 mg, exceso). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h, después se diluyó en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a *vacío*. El

residuo obtenido fue purificado por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (12 mg, 78%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 531,3, 533,2 (M+H)⁺.

5 **[0402]** La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético (**14**): a una solución agitada de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo) acetato (12 mg, 0,023 mmol) en THF y metanol (2 ml/1 mL) se añadió solución de 2 M NaOH (0,5 ml, exceso) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (9,0 mg, 65%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,21 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,26 a 7,18 (m, 2H), 6,90 - 6,75 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₂ClN₂O₃: 504,0; Encontrado: 503,3, 505,2.

15 Ejemplo 15: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético (**15**).

20 **[0403]**



40 **[0404]** La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(etoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**15**): a una solución agitada de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-1-óxido (compuesto del Ejemplo 14) (12 mg, 0,027 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió cloruro de bencensulfonilo (0,2 ml, exceso). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió etóxido de sodio (0,5 ml de solución de etanol al 21%, exceso). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por prep-HPLC para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (3,0 mg, 21%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,32 (t, 3H), 0,98 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClNO₄: 442,9; Encontrado: 442,2, 444,2.

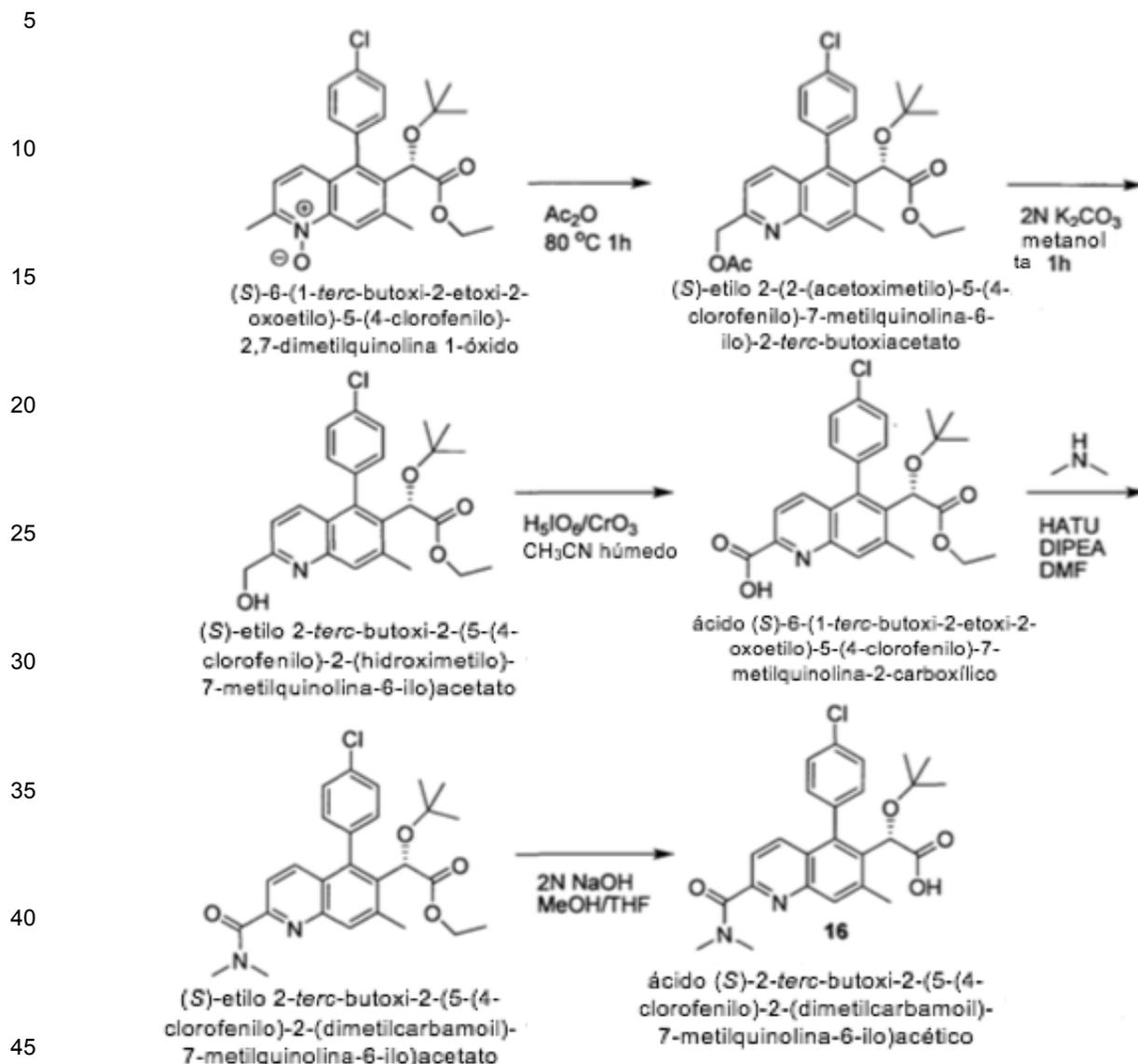
50 Ejemplo 16: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético: (**16**).

55 **[0405]**

60

65

70



[0406] La preparación de (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato. Se añadió anhídrido acético a un matraz que contenía (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (compuesto del Ejemplo 14) (42 mg, 0,095 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. El anhídrido acético se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ y agua, se secó y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 484,2, 486,2 (M+H)⁺.

[0407] La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato: a una solución agitada de (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato (0,095 mmol) en metanol (2 mL) se añadió 2 M K₂CO₃ (0,5 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (26 mg, 62%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 442,2, 444,2 (M+H)⁺.

[0408] La preparación de ácido (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico: Se preparó ácido (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 9, excepto que se usó (S)-etilo-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato en lugar de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-

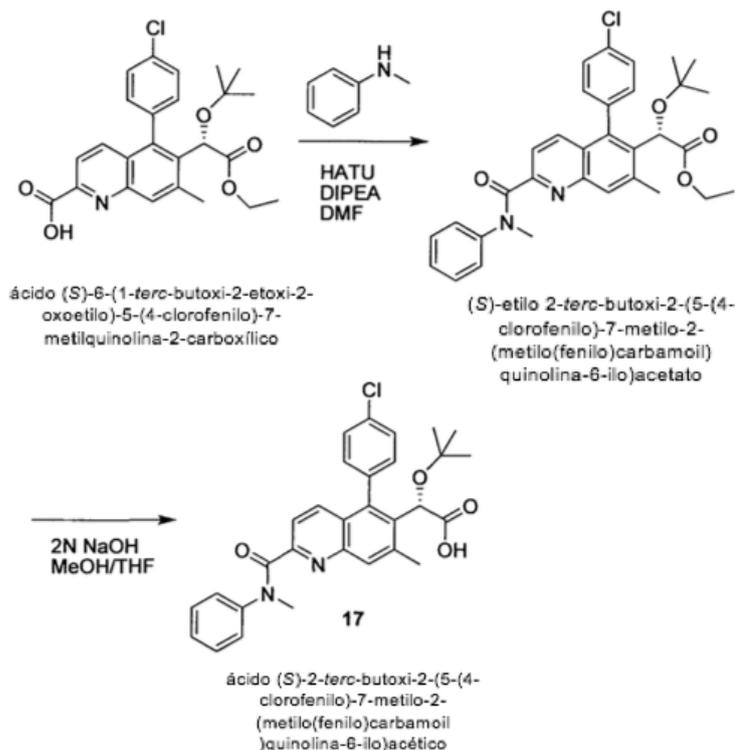
((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 456,2, 458,2 (M+H)⁺.

[0409] La preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoi)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución agitada de ácido (S)-6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico (14 mg, 0,032 mmol), sal HCl de dimetilamina (13 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (61 mg, 0,16 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación por cromatografía en columna proporcionaron el producto (7 mg, 45%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 483,2,485,3 (M+H)⁺.

[0410] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoi)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**16**): Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoi)-7-metilquinolina-6-ilo)acético siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 14, excepto que (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoi)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato se usó en lugar de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acetato. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 0,99 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈ClN₂O₄: 455,9; Encontrado: 455,2, 457,2.

Ejemplo 17: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-ilo)acético (**17**).

[0411]



[0412] La preparación de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-ilo)acetato: Se preparó (S)-Etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-ilo)acetato siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilcarbamoi)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato del Ejemplo 16, excepto que se utilizó *N*-metilanilina en lugar de sal HCl de dimetilamina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 545,2, 547,2 (M+H)⁺.

[0413] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-ilo)acético (**17**): ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-ilo)acético se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 14, excepto que (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilo(fenilo)carbamoi)quinolina-6-yl)acetato se usó en lugar de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-

(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acetato. $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 7,80-7,50 (m, 6H), 7,40-7,10 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,95 (s, 9 H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 518,0; Encontrado: 517,2, 519,2.

5 Ejemplo 19: Acido 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**19**).

[0414]

10

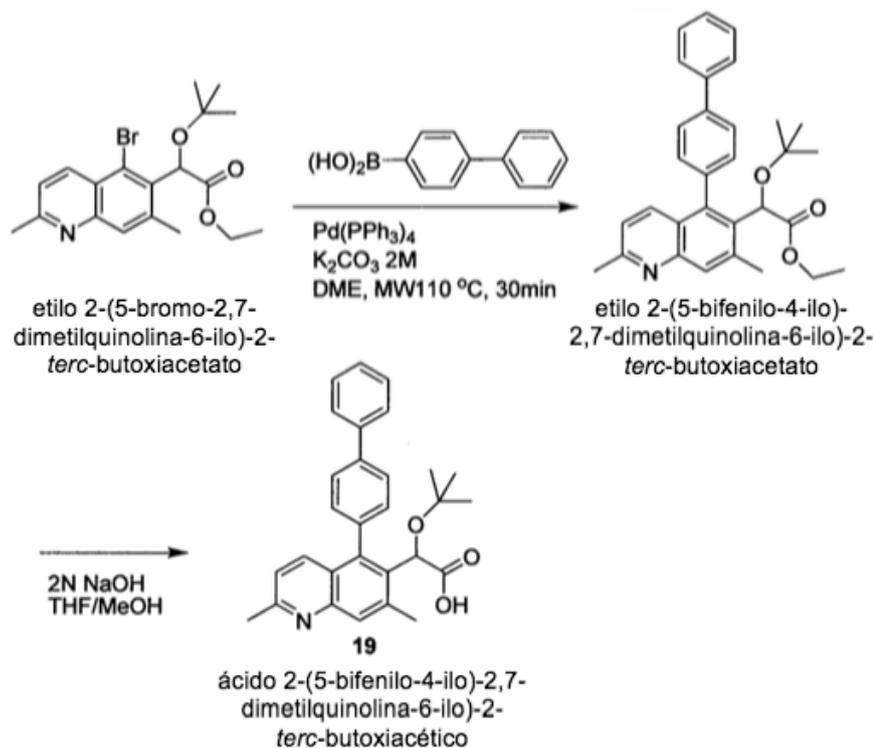
15

20

25

30

35



[0415] La preparación de 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético de etilo: 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético de etilo se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato del Ejemplo 14, excepto que se usó ácido bifenilo-4-ilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. LCMS-ESI $^+$ (m/z): 468,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

45

50

[0416] La preparación de ácido 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**19**): ácido 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 14, excepto que 2-(5-(bifenilo-4-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato de etilo se usó en lugar de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acetato. $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,55-7,40 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 440,6; Encontrado: 440,2.

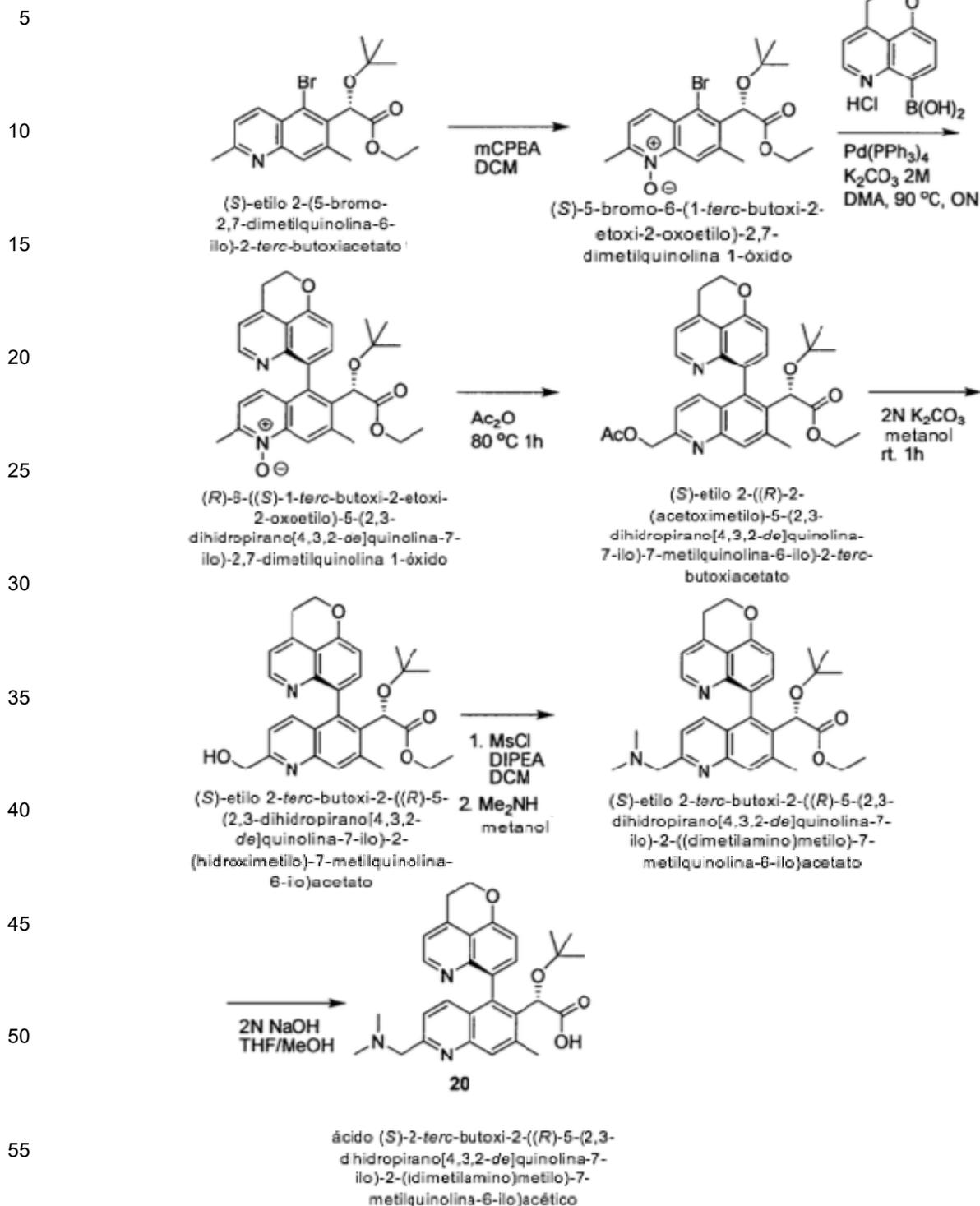
Ejemplo 20: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)acético (**20**).

55

[0417]

60

65



[0418] La preparación de (S)-5-bromo-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: a una solución agitada de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato (**5H**) (248 mg, 0,63 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió una solución de mCPBA (283 mg), 77%, 1,26 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora antes de inactivarse con solución de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM (30 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (212 mg, 82%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 410,2, 412,2 (M+H)⁺.

[0419] Preparación (R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,03 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (86 mg, 0,21 mmol), ácido clorhídrico del ácido 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilborónico (105 mg, 0,42 mmol), K₂CO₃ (0,47 mL de 2 M en agua, 0,95 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (87 mg, 69%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 501,2 (M+H)⁺.

[0420] La preparación de (S)-etilo 2-((R)-2-(acetoximetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato: (S)-Etilo 2-((R)-2-(acetoximetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo 2-(2-(acético)-metilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético del Ejemplo 16, excepto que (R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido se usó en lugar de 2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4 -clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 543,1 (M+H)⁺.

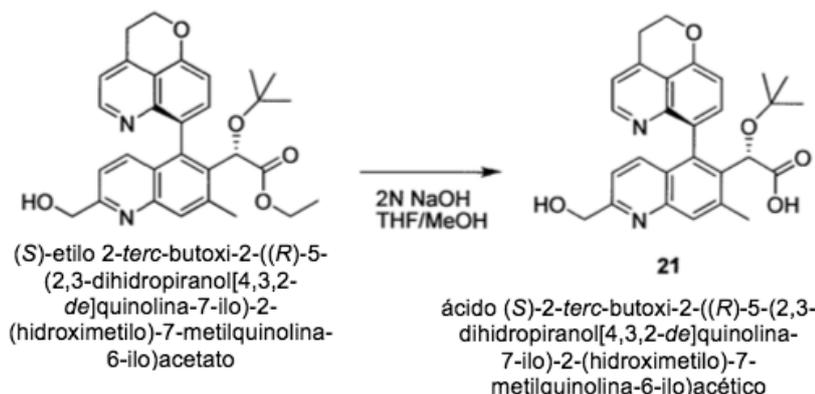
[0421] La preparación de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato: (S)-Etilo 2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato del Ejemplo 16, excepto que (S)-etilo 2-((R)-2-(acetoximetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético se usó en lugar de (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 501,2 (M+H)⁺.

[0422] La preparación de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato: a una solución agitada de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato (15 mg, 0,03 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,075 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,8 mg, 0,06 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de N,N-dimetilamina en metanol (0,5 ml 2 M, en exceso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 h, después se diluyó en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (18 mg, 97%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 528,3 (M+H)⁺.

[0423] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**20**): ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 14, excepto que (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato en lugar de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo) acetato. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,70 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7, 42 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,05 (s, 6 H), 2,85 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₄N₃O₄: 500,6; Encontrado: 500,2.

Ejemplo 21: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**21**).

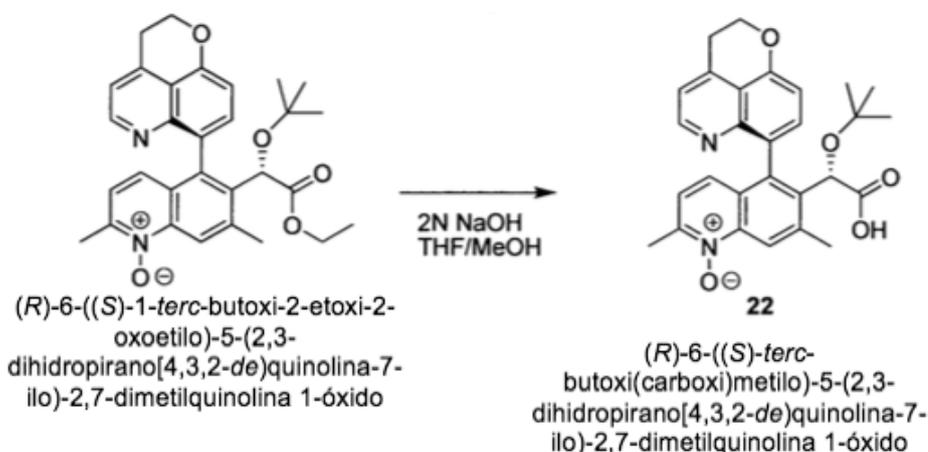
[0424]



[0425] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)acético (**21**): a una solución agitada de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato (compuesto del Ejemplo 20) (10 mg, 0,02 mmol) en THF y metanol (2 mL/1 mL) se añadió solución de 2 M NaOH (0,5 mL, exceso). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (9,0 mg, 79%). ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,66 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₉N₂O₄: 473,5; Encontrado: 473,1.

Ejemplo 22: (R)-6-((S)-terc-butoxi (carboxi)metilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (**22**).

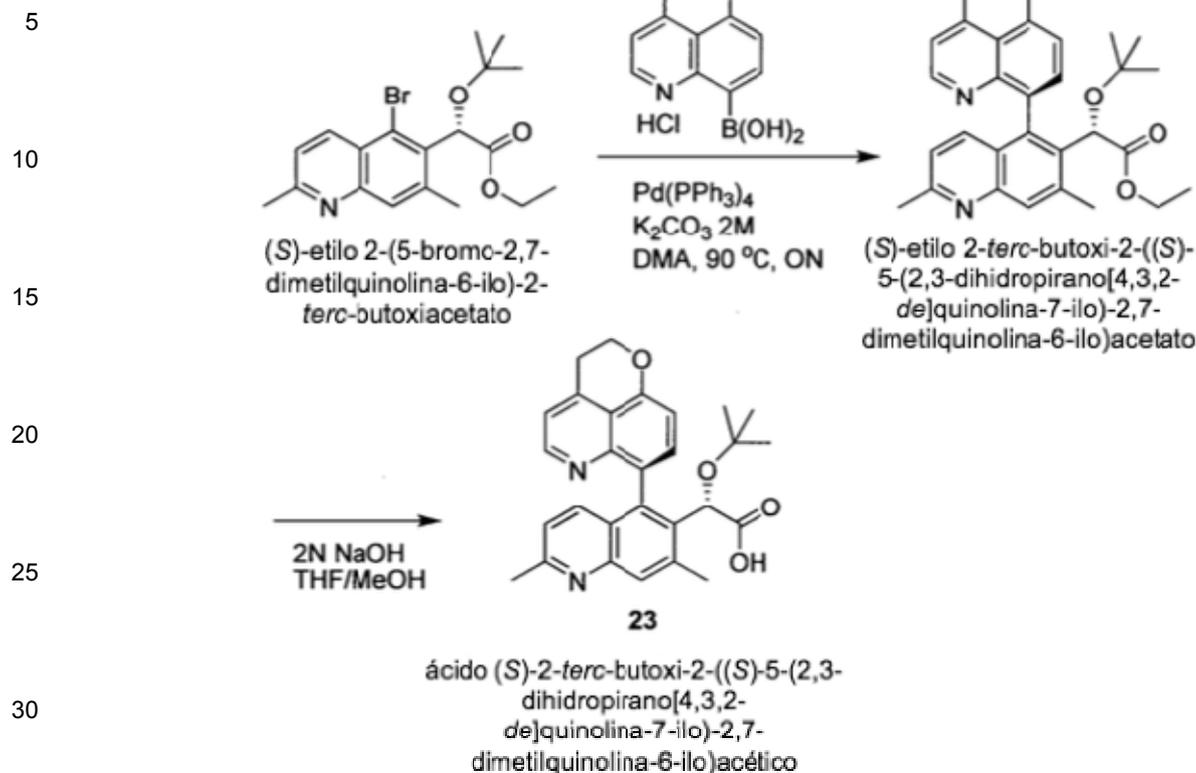
[0426]



[0427] (R)-6-((S)-terc-Butoxi(carboxi)metilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (**22**) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2]-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 21, excepto que (R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido se usó en lugar de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo) acetato. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,78-8,70 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,75-5,65 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₉N₂O₅: 473,5; Encontrado: 473,2.

Ejemplo 23: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**23**).

[0428]



35 **[0429]** La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato: Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 0,09 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato (**5H**) (350 mg, 0,89 mmol), clorhidrato del ácido 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilborónico (447 mg, 1,78 mmol), K₂CO₃ (2,0 mL de 2 M en agua, 4,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (407 mg, 43%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 485,2 (M+H)⁺.

45 **[0430]** La preparación de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**23**): ácido (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 21, excepto que (S)-etilo-2-*tert*-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo) acetato se utilizó en lugar de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,51 (d, 2H), 8,02-7,95 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 0,72 (s, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₂O₄: 457,5; Encontrado: 457,1.

55 Ejemplo 24: Ácido (S)-6-(*tert*-Butoxi(carboxi)metilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico (**24**).

[0431]

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

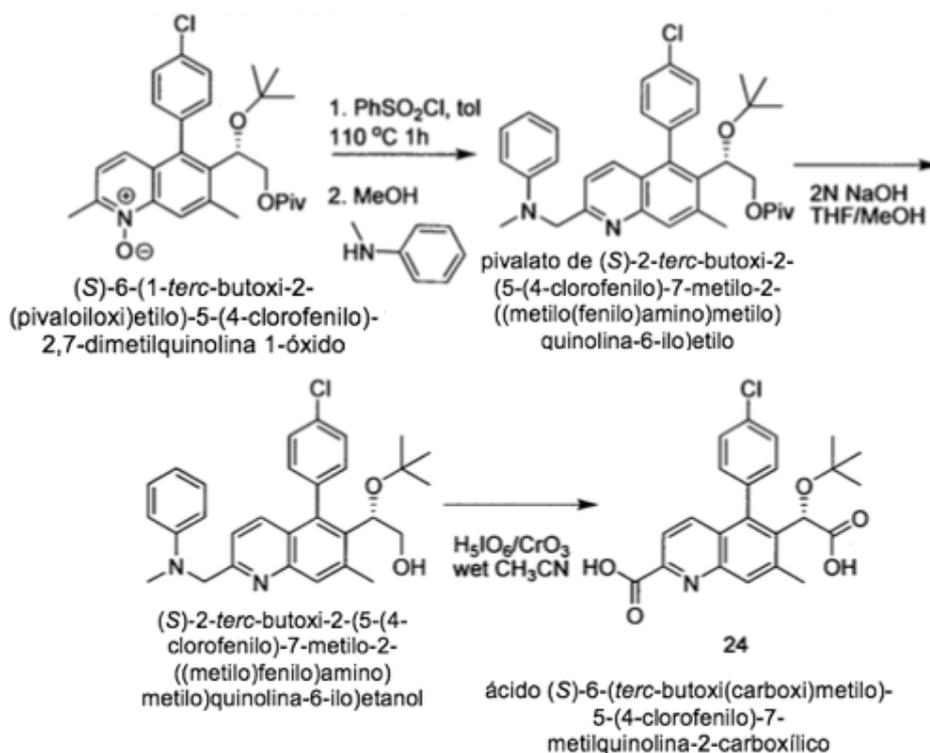
45

50

55

60

65



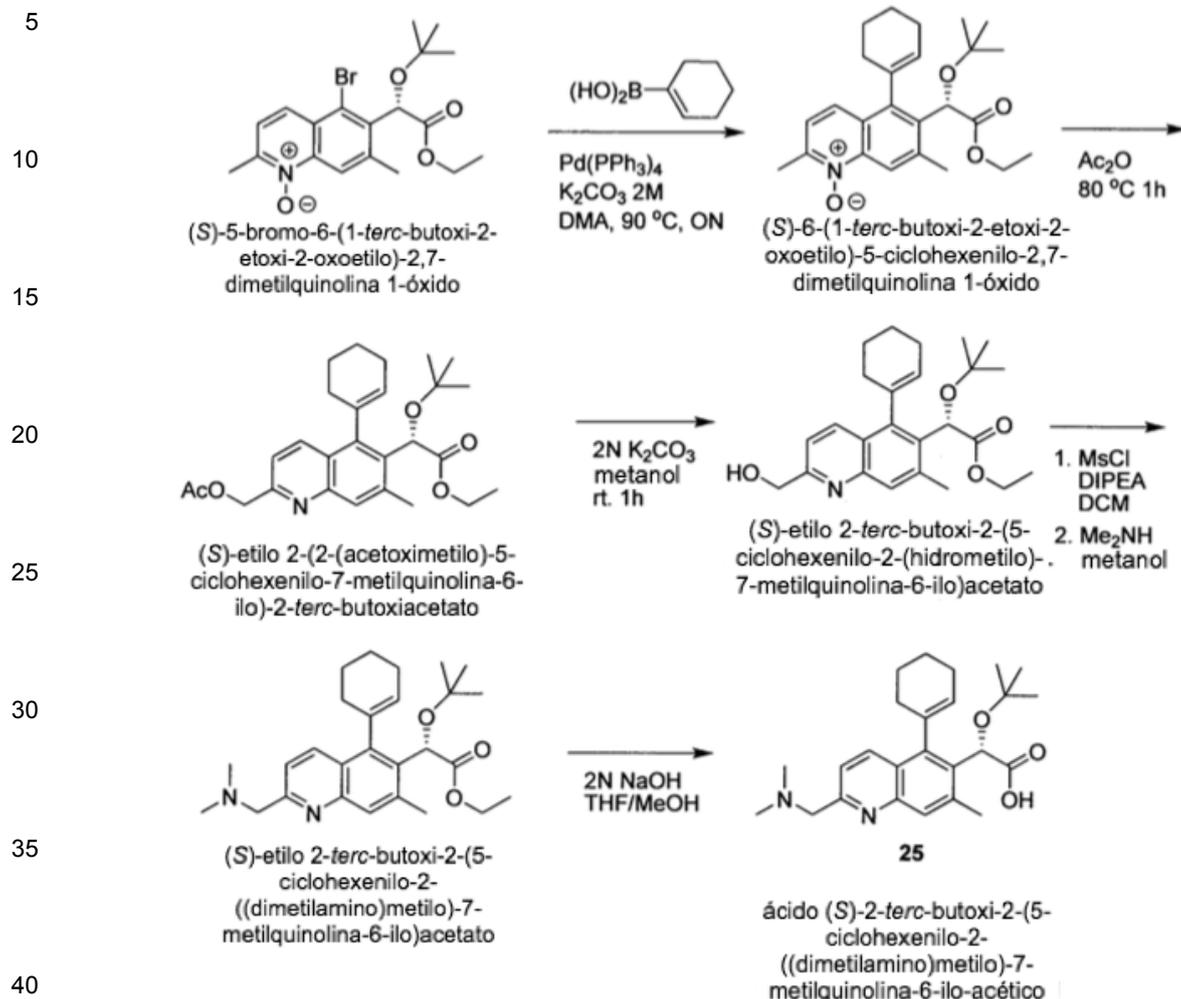
[0432] La preparación de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etilo: Se preparó pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etilo siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acetato del Ejemplo 14, excepto que se utilizó 1-óxido de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-(pivaloiloxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina en lugar de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 573,3, 575,4 (M+H)⁺.

[0433] La preparación de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-*tert*-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etanol se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 21, excepto que (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(pivalato de fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 489,3, 491,3 (M+H)⁺.

[0434] La preparación de ácido (S)-6-(*tert*-Butoxi(carboxi)metilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico (**24**): ácido (S)-6-(*tert*-butoxi(carboxi)metilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2-carboxílico se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoxicarbonilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 12, excepto que se usó (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(metoximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,15-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₃ClNO₅: 428,9; Encontrado: 428,1, 430,1.

Ejemplo 25: Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**25**).

[0435]



[0436] La preparación de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-ciclohexenilo-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,006 mmol) a una mezcla de (S)-5-bromo-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (compuesto del Ejemplo 20) (20 mg, 0,05 mmol), ácido ciclohexenilborónico (12 mg, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,09 mL de 2 M en agua, 0,17 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 85 °C durante la noche, y luego el componente volátil se eliminó a *vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a *vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (17 mg, 68%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 412,3 (M+H)⁺.

[0437] La preparación de (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-ciclohexenilo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato: (S)-Etilo 2-(2-(acetoximetilo))-5-ciclohexenilo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato del Ejemplo 16, excepto que (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-ciclohexenilo-2,7-dimetilquinolina 1-óxido se usó en lugar de 1-óxido de 2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 454,3 (M+H)⁺.

[0438] La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato: (S)-Etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-etilo-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato del Ejemplo 16, excepto que (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-ciclohexenilo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato se usó en lugar de (S)-etilo 2-(2-(acetoximetilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 412,3 (M+H)⁺.

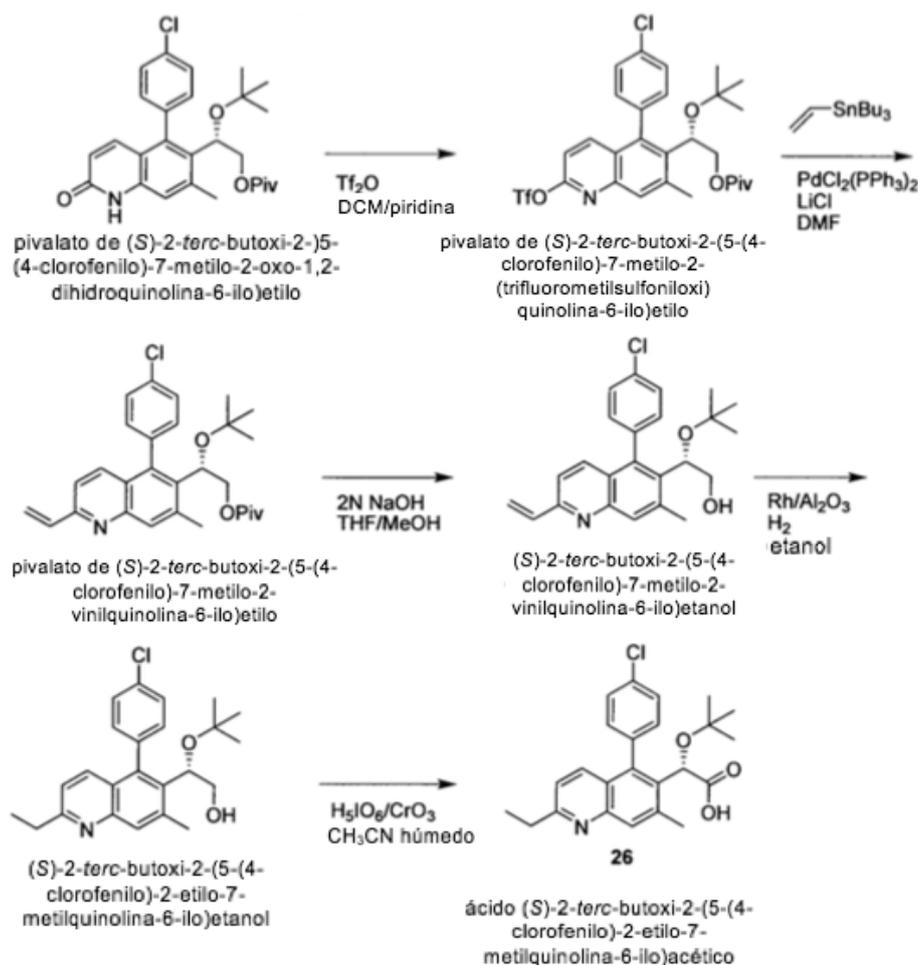
[0439] La preparación de (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato: (S)-etilo 2-*tert*-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato se preparó

siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato de Ejemplo 20 excepto que se utilizó (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato en lugar de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 439,4 (M+H)⁺.

[0440] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**25**): ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 14, excepto que (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-ciclohexenilo-2-((dimetilamino)metilo)-7-metilquinolina-6-ilo) acetato se usó en lugar de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-((metilo(fenilo)amino)metilo)quinolina-6-ilo) acetato. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,40-8,30 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,04, 5,70 (br, br, 1H), 5,80, 5,64 (s, s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,04 (s, 6 H), 2,68-2,56 (m, 4 H), 2,40 - 1,80 (m, 6 H), 1,30 - 1,20 (m, 9 H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₄N₂O₃: 411,6; Encontrado: 411,3.

Ejemplo 26: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**26**).

[0441]



[0442] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo: A una solución agitada de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (**8J**) (200 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (10 mL) y piridina (0,35 mL) se añadió Tf₂O (0,1 ml, 0,87 mmol) a -78°C. La temperatura se elevó lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se inactivó con la adición lenta de solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un sólido de color marrón. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (200 mg, 77%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 602,0, 604,0 (M+H)⁺.

[0443] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etilo: PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 0,004 mmol) a pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (25 mg, 0,04 mmol), tributilo-vinilo-estannano (0,024 ml, 0,08 mmol) y cloruro de litio (7 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 90°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (14 mg, 59%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 480,3, 482,3 (M+H)⁺.

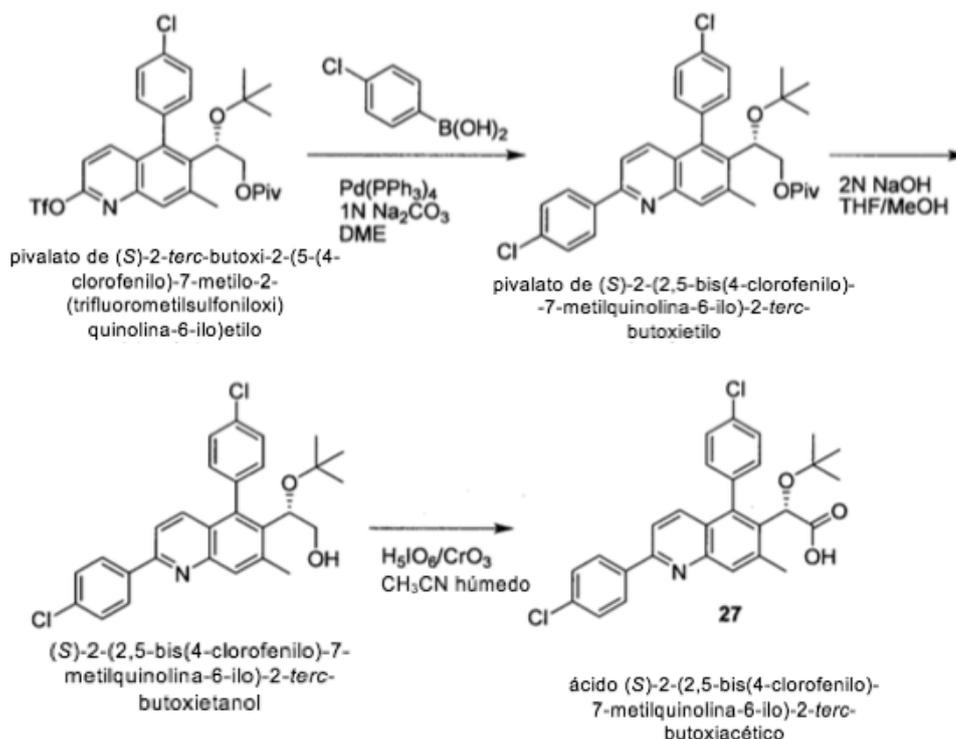
[0444] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etanol: a una solución agitada de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etilo de sal de TFA (14 mg, 0,024 mmol) en THF y metanol (3 mL/1 mL) se añadió solución de 1 M NaOH (0,5 mL, exceso). La mezcla se agitó a 0°C durante 6 horas y se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 396,2, 398,2 (M+H)⁺.

[0445] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: un globo lleno de hidrógeno fue conectado a una mezcla desgasificada de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etanol (9 mg, 0,024 mmol) y rodio sobre alúmina activada (2 mg, cat.) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se concentró para secar. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 398,2, 400,2 (M+H)⁺.

[0446] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**26**): Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto ácido *terc*-butoxi-[7-cloro-5-(4-cloro-fenilo)-2-metilo-quinolina-6-ilo]-acético del Ejemplo 1, excepto que (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol se usó en su lugar 2-*terc*-butoxi-2-[7-cloro-5-(4-clorofenilo)-2-metilo-quinolina-6-ilo]-etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,31 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,21 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,48 (t, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇ClNO₃: 412,9; Encontrado: 412,2, 414,2.

Ejemplo 27: Ácido (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**27**).

[0447]



[0448] La preparación de pivalato de (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo: Pd(PPh₃)₄ (4,6 mg, 0,004 mmol) a una mezcla de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-

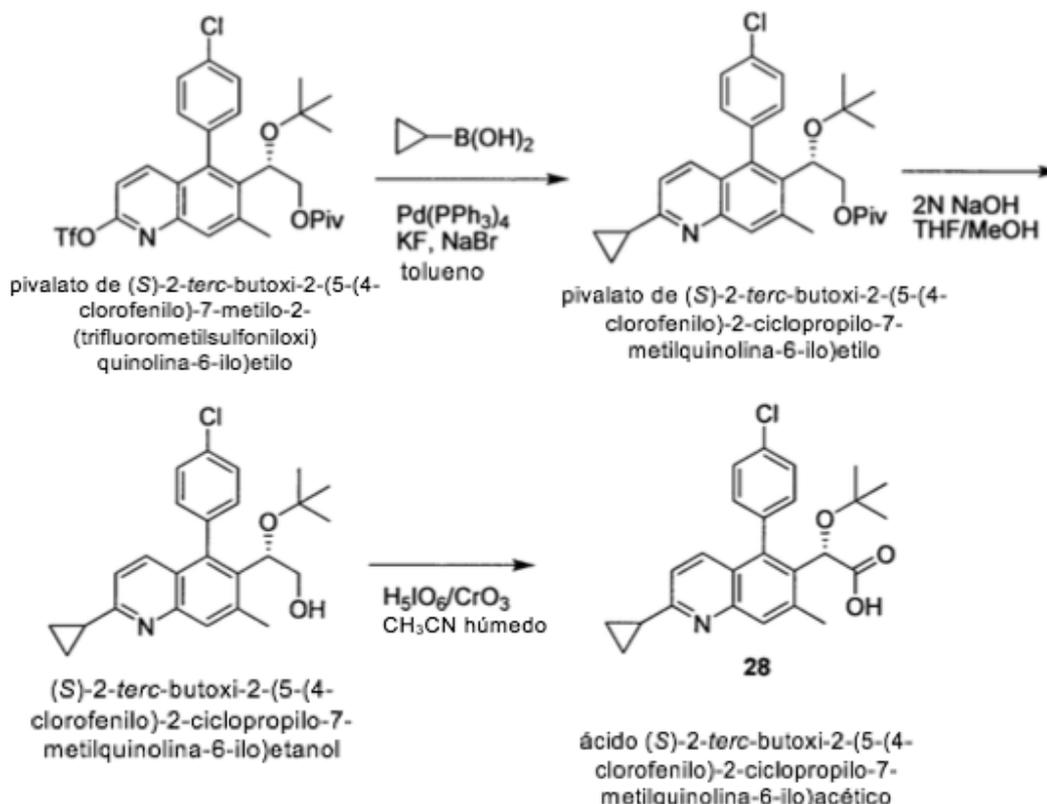
(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo-pivalato (compuesto de Ejemplo 26) (25 mg, 0,04 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (13 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (0,14 ml 1 M en agua, 0,14 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 90°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA (15 mg, 55%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 564,3, 566,3, 568,3 (M+H)⁺.

[0449] La preparación de (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol: (S)-2-(2,5-Bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo))-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etanol (compuesto del Ejemplo 26), excepto que (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo) Se usó pivalato de 2-terc-butoxi-etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 480,2, 482,2, 484,2 (M+H)⁺.

[0450] La preparación de ácido (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**27**): (S)-2-(2,5-Bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (compuesto del Ejemplo 26), excepto que (S)-2-(2,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol se usó en su lugar (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD_3OD) δ 8,15-8,02 (m, 4H), 7,98 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 5H), 7,38 (d, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 495,4; Encontrado: 494,2, 496,2, 498,2.

Ejemplo 28: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**28**).

[0451]



[0452] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (4,7 mg, 0,004 mmol) a una mezcla de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (25 mg, 0,04 mmol), ácido ciclopropilborónico (7 mg, 0,08 mmol), KF (8 mg, 0,14) y NaBr (6 mg, 0,06 mmol) en tolueno (2 mL). Se añadió una gota de agua a la mezcla. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 90°C durante 16 horas, y luego el componente volátil se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo

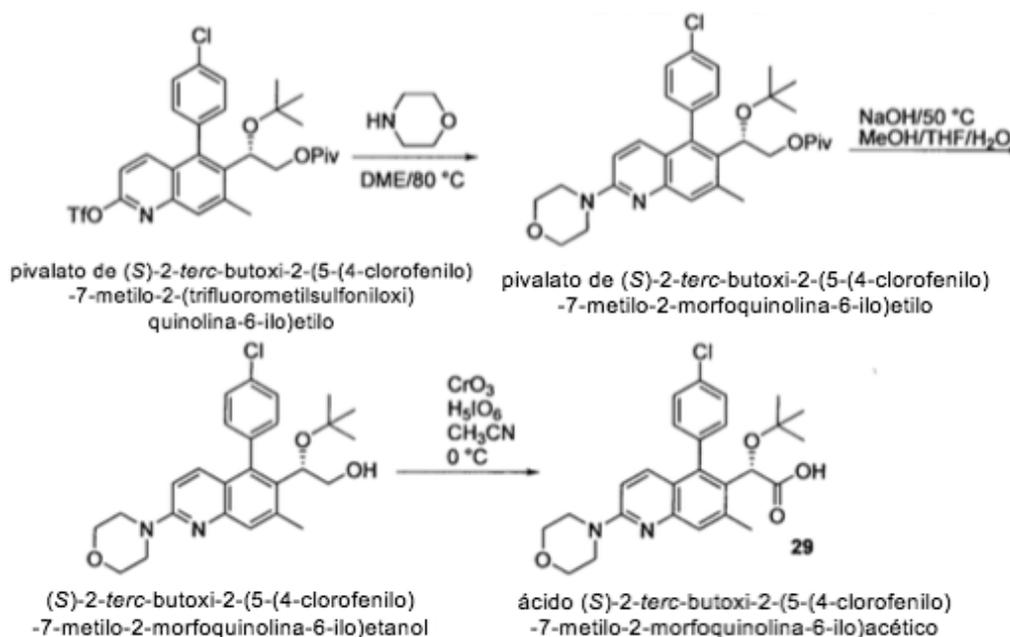
obtenido se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA (11 mg, 47%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 494,3, 496,3 (M+H)⁺.

[0453] La preparación de (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etanol, (compuesto del Ejemplo 26) excepto que pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-vinilquinolina-6-ilo)etilo LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 410,3, 412,2 (M+H)⁺.

[0454] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**28**): Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (compuesto del Ejemplo 26) excepto que (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol se usó en su lugar (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-etilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,58-2,48 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClNO₃: 424,9; encontrado: 424,2, 426,2.

Ejemplo 29: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético (**29**).

[0455]



[0456] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo: una mezcla de (S)-2-pivalato de terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (12 mg, preparado como en el Ejemplo 26) y morfolina (0,2 mL) en DME se calentó a 80°C durante 12 horas. La concentración *al vacío* proporcionó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo (15 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₀ClN₂O₄: 539,3; Encontrado: 539,4.

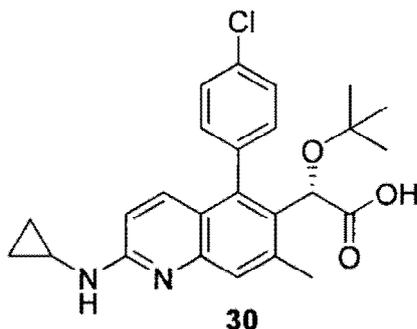
[0457] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol: a la solución de (S)-Se añadió hidróxido de sodio de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo (15 mg) en THF/MeOH (1 ml/1 mL) solución (1.0 N, 1 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol (10 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂ClN₂O₃: 454,2; encontrado: 455,3.

[0458] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético (**29**): una solución madre de ácido peryódico/trióxido de cromo se preparó de acuerdo con WO 99/52850 disolviendo ácido peryódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2% en moles) en acetonitrilo húmedo (0,75% H₂O) a un volumen de 114 ml. Esta solución madre (0,40 mL) se añadió a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol (10 mg) en acetonitrilo húmedo (1,5 ml, 0,75% de H₂O) a 0°C.

La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La filtración y purificación por HPLC de fase inversa (TFA al 0,1%/CH₃CN-TFA al 0,1%/H₂O) dio ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético (7,2 mg). ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ 7,76 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,89 (m, 8 H), 2,66 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀ClN₂O₄: 469,2; Encontrado: 469,3; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calculado para C₂₆H₂₈ClN₂O₄: 467,2 encontrado: 467,0.

Ejemplo 30: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**30**).

[0459]

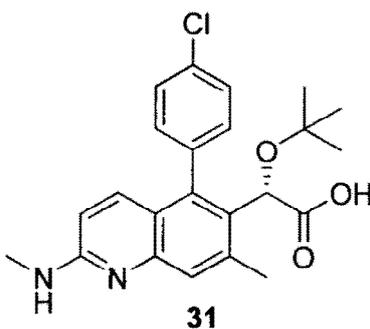


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0460] El ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**30**) se preparó de una manera similar como compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto usando ciclopropilamina en lugar de morfolina. ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ 7,82 (m, 1H), 7,61 (m, 4 H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,81 (m, 2 H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈ClN₂O₃: 439,2; Encontrado: 439,2; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClN₂O₃: 437,2; Encontrado: 437,0;

Ejemplo 31: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilamino)quinolina-6-ilo)acético (**31**).

[0461]



(S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilamino)quinolina-6-ilo) ácido acético

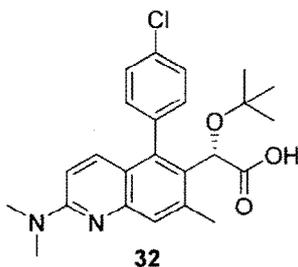
[0462] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(metilamino)quinolina-6-ilo)acético (**31**) de manera similar como compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa metilamina en lugar de morfolina. ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ. 7,7 (m, 1H), 7,58 (m, 4 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClN₂O₃: 413,2; Encontrado: 413,2.

Ejemplo 32: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**32**).

[0463]

5

10



15 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

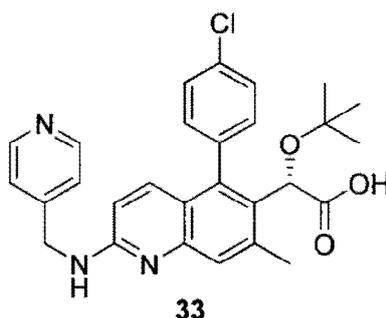
[0464] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**32**) de una manera similar a compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29, excepto que se usa dimetilamina en lugar de morfolina. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz, (CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,42 (s, 6 H), 2,66 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 427,2; Encontrado: 427,2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 425,2; Encontrado: 425,0.

25 Ejemplo 33: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilmetilamino)quinolina-6-ilo)acético (**33**).

[0465]

30

35



40

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilmetilamino)quinolina-6-ilo)acético

[0466] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilmetilamino)quinolina-6-ilo)acético (**33**) de manera similar que un compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29, excepto que se usa piridina-4-ilmetanamina en lugar de morfolina. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,67 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,60 (m, 4 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 490,2; Encontrado: 490,2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 488,2; Encontrado: 488,0.

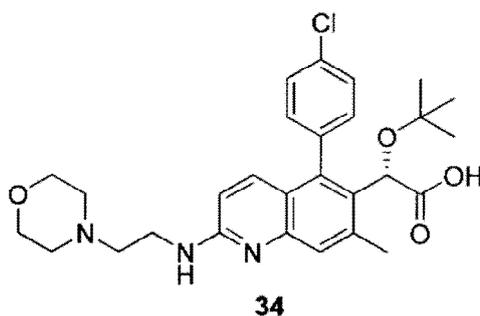
50 Ejemplo 34: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-ilo)acético (**34**).

[0467]

55

60

65

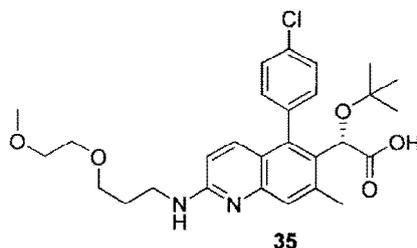


Ácido (S)-2-*terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-ilo)acético

[0468] Se preparó ácido (S)-2-*terc*-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-ilo)acético (**34**) de una manera similar al compuesto (S)-2-*terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa 2-morfolinoetanamina en lugar de morfolina. ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ 7,73-7,55 (m, 5 H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 6 H), 3,45 - 3,35 (m, 6 H), 2,65 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅ClN₃O₄: 512,2; Encontrado: 512,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₂₈H₃₃ClN₃O₄: 510,2; Encontrado: 510,1.

Ejemplo 35: Ácido (S)-2-*terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(3-(2-metoxietoxi)propilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**35**).

[0469]

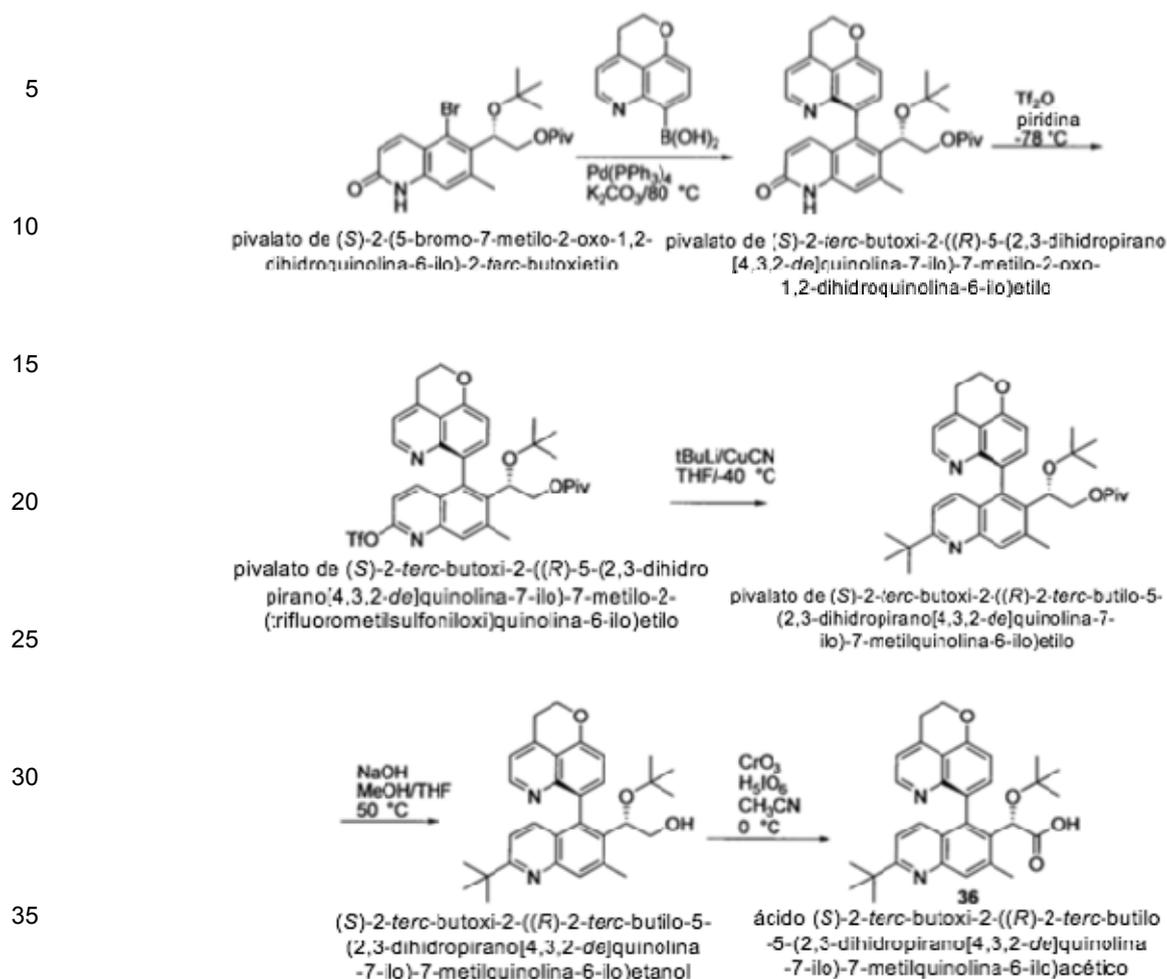


Ácido (S)-2-*terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(3-(2-metoxietoxi)propilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0470] Ácido ((S)-2-*terc*-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(3-(2-metoxietoxi)propilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**35**) se preparó de manera similar al compuesto (S)-2-*terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolina-quinolina-6-ilo)acético de Ejemplo 29 excepto que se utilizó 3-(2-metoxietoxi)propano-1-amina en lugar de morfolina. ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ 7,7-7,55 (m, 5 H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,7-3,5 (m, 8 H), 3,35 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₆ClN₂O₅: 515,2; encontrado: 515,3; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₂₈H₃₄ClN₂O₅: 513,2; encontrado: 513,0.

Ejemplo 36: Ácido (S)-2-*terc*-butoxi-2-((R)-2-*terc*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**36**).

[0471]



[0472] La preparación de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo) pivalato de etilo: (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo-pivalato (800 mg) se preparó de manera similar que el compuesto (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo-pivalato del Ejemplo 29 excepto que se usa 2,3-dihidropirano [4,3, Clorhidrato de ácido 2-dehidolina-7-ilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₇N₂O₅: 529,3; Encontrado: 529,0.

[0473] La preparación de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo pivalato: pivalato de (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo se preparó de una manera similar que el compuesto (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(Pivalato de 4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆F₃N₂O₇S: 661,2; Encontrado: 661,0.

[0474] La preparación de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-2-*tert*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: a una suspensión de cianuro de cobre(I) (40 mg, 0,44 mmol) en THF (1 mL) a -40 °C se añadió *tert*-butilo-litio (0,48 mL, 1,7 N, 0,82 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y una solución de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (40 mg, 0,06 mmol) en THF (0,5 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo de -45 a -35 °C durante 4 horas, y se calentó a 25 °C lentamente y se agitó durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Concentración y purificación mediante cromatografía en columna de resolución rápida (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-2-*tert*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (14 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₅N₂O₄: 569,3; Encontrado: 569,4.

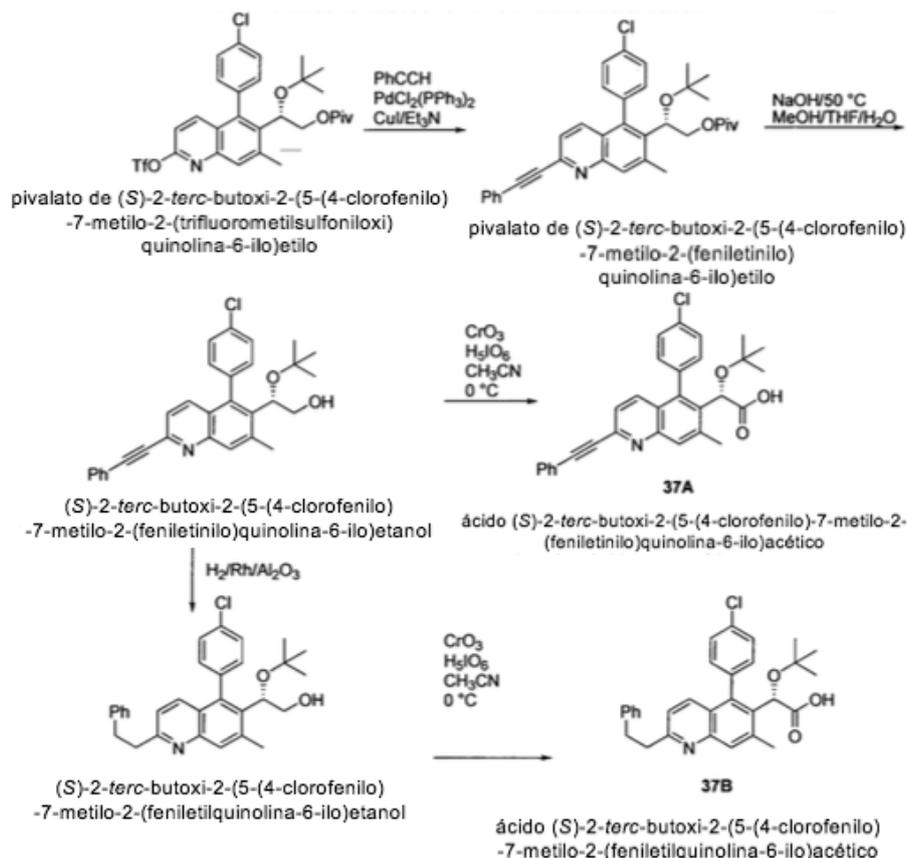
[0475] La preparación de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-2-*tert*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-

metilquinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-terc-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (13 mg) se preparó de una manera similar que el compuesto ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29, excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-terc-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo) acetato de LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₇N₂O₃: 485,2; encontrado: 485,1.

[0476] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-terc-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo) ácido acético (**36**): (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-terc-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (11,6 mg) se preparó de una manera similar a la del compuesto (ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29, excepto que se usó (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-terc-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol en su lugar o f(S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,92 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₅N₂O₄: 499,2; Encontrado: 499,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁺ calculado para C₃₁H₃₃N₂O₄: 497,2; Encontrado: 497,2.

Ejemplo 37: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético (**37A**) y ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético (**37B**).

[0477]



[0478] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etilo: La solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (35 mg, 0,06 mmol), etinilbenceno (8 μL, 0,08 mmol) y trietilamina (1 mL) en acetato de etilo (0,5 mL) se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron dicloruro de cobre (I) yoduro (1 mg) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7 mg) y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y la purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) dieron pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇ClNO₃: 554,2; Encontrado: 554,3.

[0479] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-

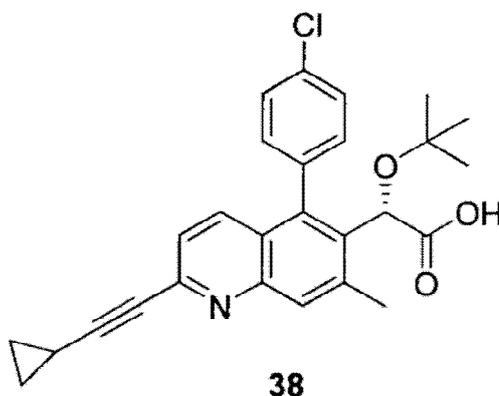
Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etanol (12 mg) se preparó de una manera similar que el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo))-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₂₉ClNO₂: 470,2; Encontrado: 470,2.

[0480] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético (**37A**): ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético (4,9 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 6 H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇ClNO₃: 484,2; encontrado: 484,2. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)etanol: La mezcla de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-cloro-fenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)etanol (6 mg) y rodio sobre alúmina (2 mg) en etanol (1,5 mL) se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 3 horas. Se añadió celite, y la mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. La concentración del licor madre a presión reducida dio (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)etanol (6,5 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₃ClNO₂: 474,2; Encontrado: 474,3.

[0481] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético (**37B**): se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético (4,8 mg) de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4)-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 4 H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,3-7,15 (m, 5 H), 5,24 (s, 1H), 3,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁ClNO₃: 488,2; Encontrado: 488,2.

Ejemplo 38: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropiletinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**38**).

[0482]

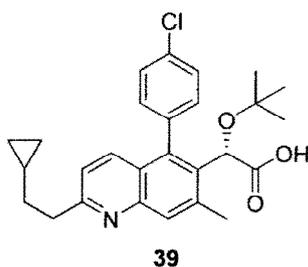


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropiletinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0483] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(ciclopropiletinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**38**) (5,5 mg) de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa etinilciclopropano en lugar de etinilbenceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,0 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,55 (4 H, m), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 4 H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇ClNO₃: 448,2; Encontrado: 448,2.

Ejemplo 39: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(2-ciclopropiletilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**39**).

[0484]



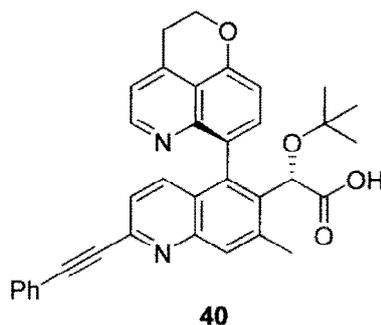
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(2-ciclopropiletilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

15 **[0485]** Se disolvió ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(2-ciclopropiletilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**39**) (5,7 mg) preparado de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37, excepto que se usa etinilciclopropano en lugar de etinilbenceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,6-7,5 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,75 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,02 (m, 2 H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁ClNO₃: 452,2; Encontrado: 452,2.

20

Ejemplo 40: (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo) ácido acético: (**40**).

25 **[0486]**



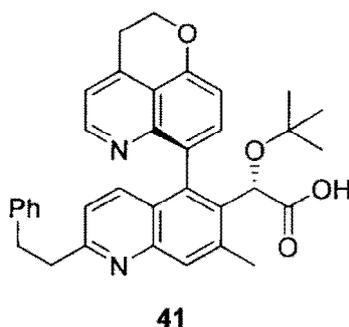
40 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético

45 **[0487]** Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético (**40**) (4,9 mg) se preparó de manera similar al compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,09-7,08 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (m, 4 H), 5,26 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₁N₂O₄: 543,2; Encontrado: 543,1; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calculado para C₃₅H₂₉N₂O₄: 541,2; Encontrado: 541,0.

50

Ejemplo 41: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-fenilquinolina-6-ilo)acético: (**41**).

55 **[0488]**

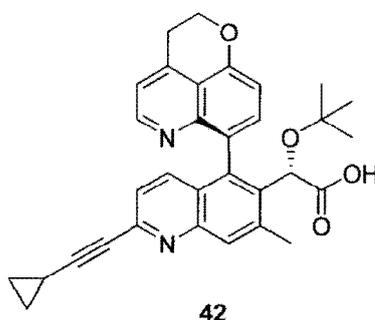


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético

[0489] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético (**41**) (5,2 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,2-7,05 (m, 6 H), 5,15 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 0,82 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₅N₂O₄: 547,2; Encontrado: 547,2; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calculado para C₃₅H₃₃N₂O₄: 545,2; Encontrado: 545,1.

Ejemplo 42: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropiletinilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**42**).

[0490]

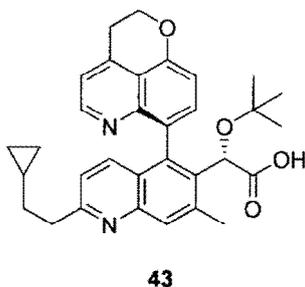


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropiletinilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0491] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropiletinilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**42**) (5,2 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etinilciclopropano en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etinilbenceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,05-0,88 (m, 4 H), 0,93(S), 9 H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁N₂O₄: 507,2; Encontrado: 507,1; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₉N₂O₄: 505,2; Encontrado: 505,1.

Ejemplo 43: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(2-ciclopropiletilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**43**).

[0492]



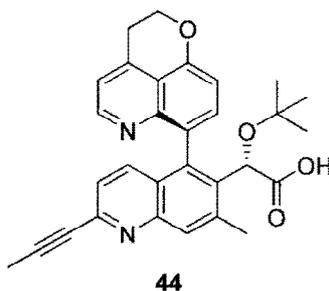
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(2-ciclopropiletilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0493] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(2-ciclopropiletilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**43**) (5,9 mg) se preparó de una manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-

butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-fenetilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etinilciclopropano en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etinilbenceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,55 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,7 (m, 1H), 0,4 (m, 2H), 0,02 (m, 2 H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅N₂O₄: 511,2; Encontrado: 511,2; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calculado para C₃₂H₃₃N₂O₄: 509,2; Encontrado: 509,1.

Ejemplo 44: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(prop-1-inilo)quinolina-6-ilo)acético (**44**).

[0494]

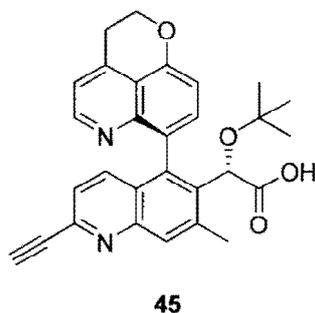


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(prop-1-inilo)quinolina-6-ilo)acético

[0495] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(prop-1-inilo)quinolina-6-ilo)acético (**44**) (4,6 mg) de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y prop-1-ino en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etilo-nilbenceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₉N₂O₄: 481,2; Encontrado: 481,4; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇N₂O₄: 479,2; Encontrado: 479,1.

Ejemplo 45: (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-etinilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético acético (**45**).

[0496]



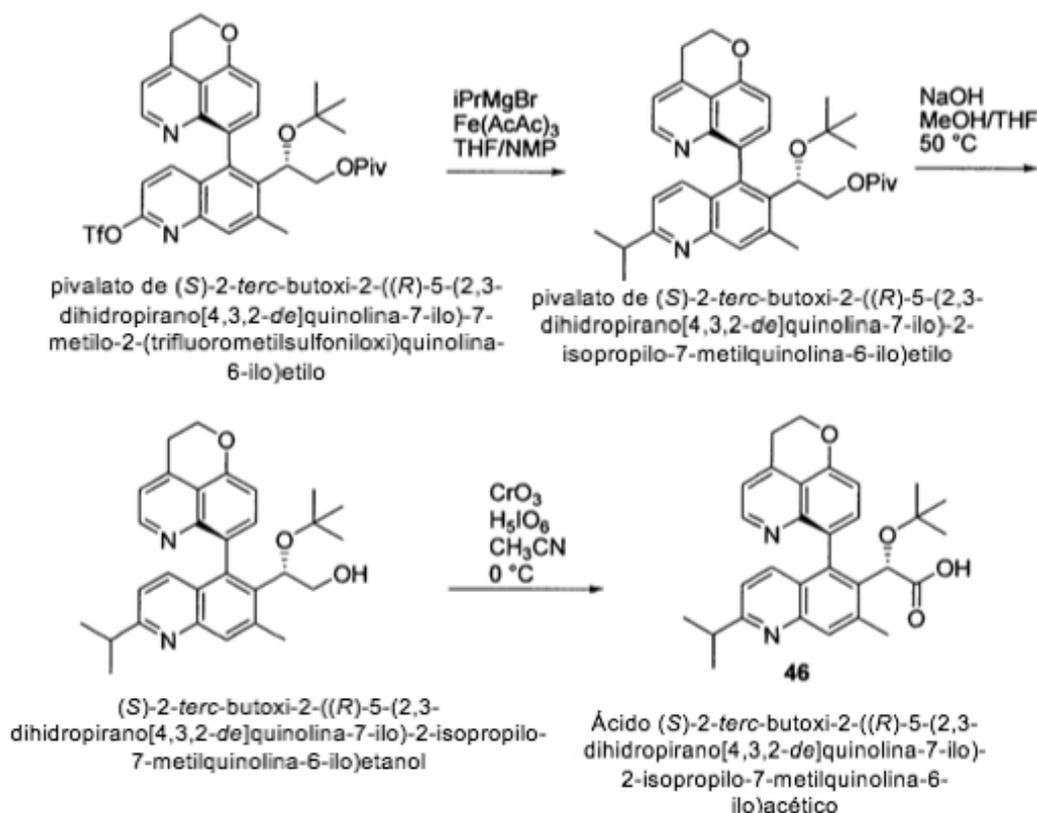
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-etinilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0497] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-etinilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**45**) (5 mg) se preparó de manera similar que el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(feniletinilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 37 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etiniltrimetilsilano en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y etinilo-benceno. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇N₂O₄: 467,2; Encontrado: 467,1; LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calculado para C₂₉H₂₅N₂O₄: 465,2;

Encontrado: 465,0.

Ejemplo 46: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**46**).

[0498]



[0499] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 36) (40 mg, 0,06 mmol) en THF/NMP (0,75 ml/75 μ L) se añadió acetilacetato de hierro (III) (2 mg), seguido de bromuro de isopropilmagnesio (1,0 N, 0,14 mL, 0,14 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (11 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₄₃N₂O₄: 555,3; Encontrado: 555,4.

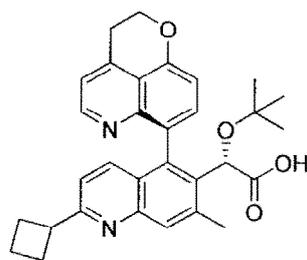
[0500] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (8 mg) se preparó de manera similar que el compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₅N₂O₃: 471,3; Encontrado: 471,3.

[0501] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**46**): ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (7 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,46 (m, 6 H), 0,91 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₃N₂O₄: 485,2; encontrado: 485,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₀H₃₁N₂O₄: 483,2;

Encontrado: 483,2.

Ejemplo 47: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclobutilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**47**).

[0502]



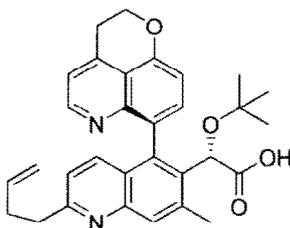
47

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclobutilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0503] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclobutilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**47**) (10 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 46 excepto que se usa bromuro de ciclobutilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8,60 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,6-2,4 (m, 4 H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,91 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: 497,2; Encontrado: 497,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$: 495,2; Encontrado: 495,2.

Ejemplo 48: Ácido (S)-2-((R)-2-(but-3-enilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**48**).

[0504]



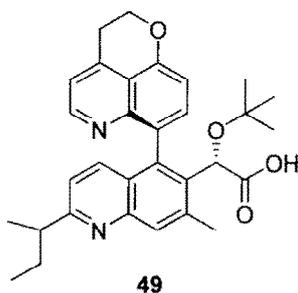
48

Ácido (S)-2-((R)-2-(but-3-enilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético

[0505] Ácido (S)-2-((R)-2-(but-3-enilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**48**) (12 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 46, excepto que se usa bromuro de but-3-enilmagnesio en cambio de bromuro de isopropilmagnesio. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8,62 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 0,91 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: 497,2; Encontrado: 497,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁺ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$: 495,2; Encontrado: 495,1.

Ejemplo 49: Ácido (2S)-2-terc-Butoxi-2-((5R)-2-sec-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**49**).

[0506]

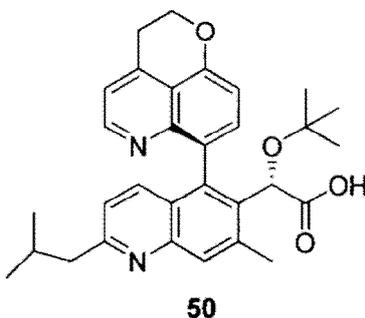


Ácido (2S)-2-*tert*-butoxi-2-((5R)-2-*sec*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0507] Se preparó ácido (2S)-2-*tert*-butoxi-2-((5R)-2-*sec*-butilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**49**) (9,4 mg) de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 46 excepto que se usa bromuro de *sec*-butilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,44 (m, 3H), 0,91 (m, 12 H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$: 499,2; Encontrado: 499,2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: 497,2; Encontrado: 497,2.

Ejemplo 50: Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isobutilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**50**).

[0508]

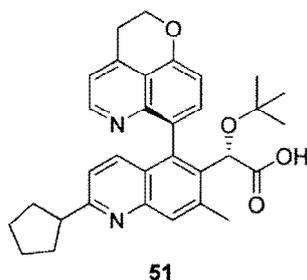


Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isobutilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0509] Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isobutilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**50**) (10 mg) se preparó de manera similar que el compuesto (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 46, excepto que se usa bromuro de isobutilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 0,92 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$: 499,2; Encontrado: 499,2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: 497,2; Encontrado: 497,2.

Ejemplo 51: Ácido (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((R)-2-ciclopentilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**51**).

[0510]

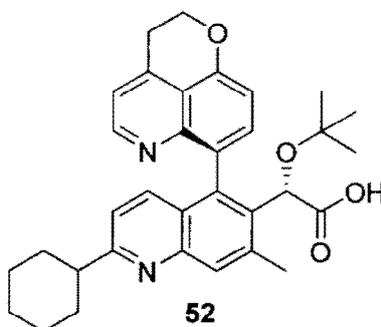


15 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclopentilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

20 **[0511]** Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-ciclopentilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**51**) (8 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético en el Ejemplo 46, excepto que se usa bromuro de ciclopentilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,63 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,0 - 1,8 (m, 6 H), 0,91 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅N₂O₄: 511,2; Encontrado: 511,1; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₃N₂O₄: 509,2 Encontrado: 509,1.

25 Ejemplo 52: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-ciclohexilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**52**).

30 **[0512]**



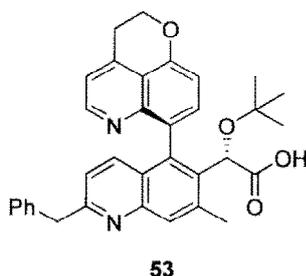
45 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclohexilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

50 **[0513]** (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-ciclohexilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**52**) (11 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético en el Ejemplo 46, excepto que se usa bromuro de ciclohexilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,62 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,1- 1,35 (m, 10 H), 0,91 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc para C₃₃H₃₇N₂O₄: 525,3; Encontrado: 525,2; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₅N₂O₄: 523,3; Encontrado: 523,2.

55 Ejemplo 53: Ácido (S)-2-((R)-2-Bencilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético: (**53**).

60 **[0514]**

65



15

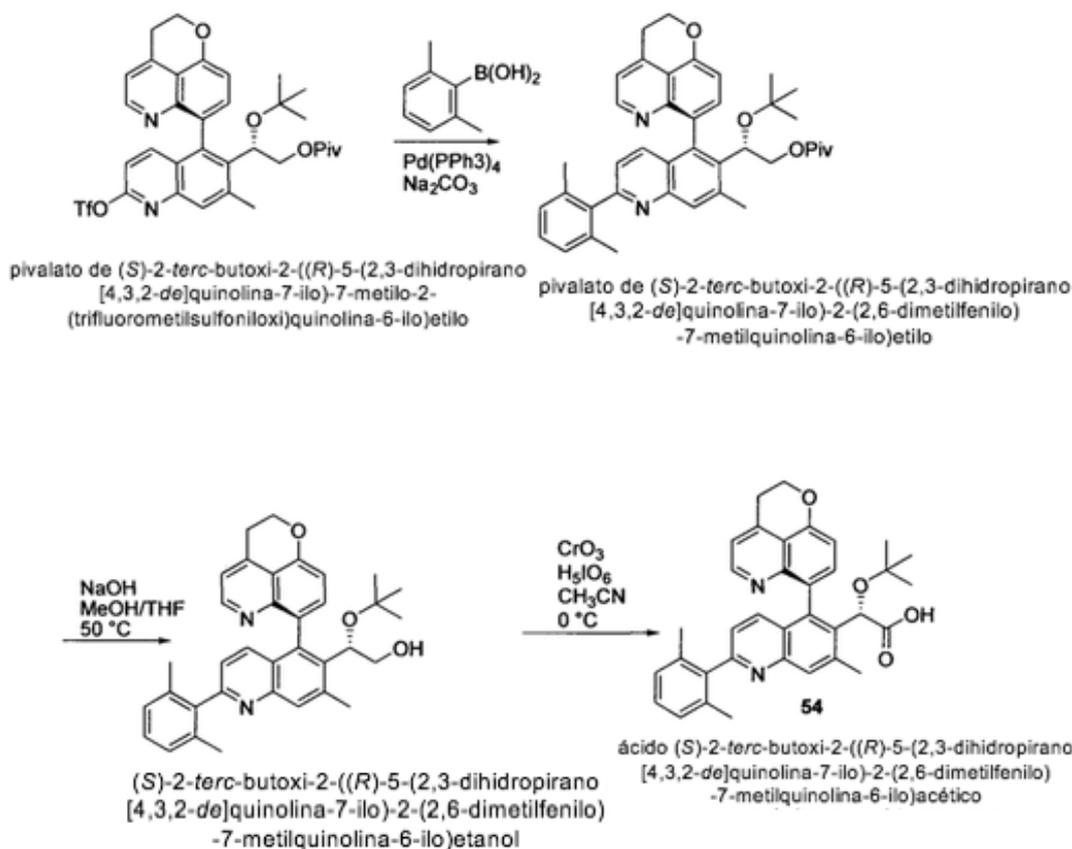
20

[0515] Se preparó ácido (S)-2-((R)-2-Bencilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético acético (**53**) (8 mg) de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 46, excepto que se usa bromuro de bencilmagnesio en lugar de bromuro de isopropilmagnesio. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 7 H), 5,24 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 0,91 (s, 9 H); LCMS- ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₃N₂O₄: 533,3; Encontrado: 533,2; LCMS- ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₄H₃₁N₂O₄: 531,3; Encontrado: 531,1.

Ejemplo 54: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**54**).

25

[0516]



60

65

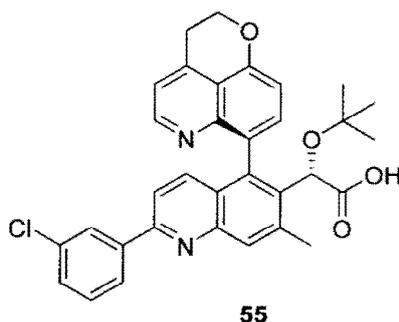
[0517] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (7,5 mg) se preparó de manera similar al compuesto de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo del Ejemplo 8 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y 2,6-dimetilfenilborónico en lugar de pivalato de (S)-2-(5-bromo-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi etilo y ácido 4-clorofenilborónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₄₀H₄₅N₂O₄: 617,3; Encontrado: 617,5.

[0518] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (5,5 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo) acetato de LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇N₂O₃: 533,3; encontrado: 533,4.

[0519] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**54**): se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (3,5 mg) de manera similar al compuesto de ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,66 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,4-7,25 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,06 (s, 6 H), 0,94 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₅N₂O₄: 547,3; Encontrado: 547,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁺ calculado para C₃₅H₃₃N₂O₄: 545,3; Encontrado: 545,2.

Ejemplo 55: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-(3-clorofenilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**55**).

[0520]

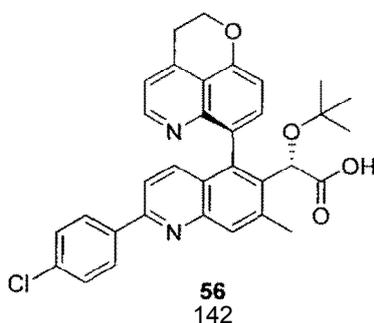


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(3-clorofenilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0521] (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-(3-clorofenilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**55**) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (3,5 mg) del Ejemplo 54 excepto que se usa ácido 3-clorofenilborónico en su lugar de ácido 2,6-dimetilfenilborónico. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,9-7,75 (m, 3H), 7,6-7,4 (m, 4 H), 5,27 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀ClN₂O₄: 553,2; Encontrado: 553,1; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁺ calculado para C₃₃H₂₈ClN₂O₄: 551,2; Encontrado: 551,1.

Ejemplo 56: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-(4-clorofenilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**56**).

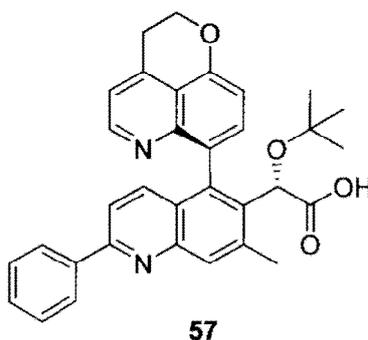
[0522]



[0523] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-(4-clorofenilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo))-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**56**) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (3,5 mg) del Ejemplo 54 excepto que se usa ácido 4-clorofenilborónico en lugar de ácido 2,6-dimetilfenilborónico. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,9-7,75 (m, 3H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀ClN₂O₄: 553,2; Encontrado: 553,1; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₃H₂₈ClN₂O₄: 551,2; Encontrado: 551,1.

Ejemplo 57: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-fenilquinolina-6-ilo)acético (**57**).

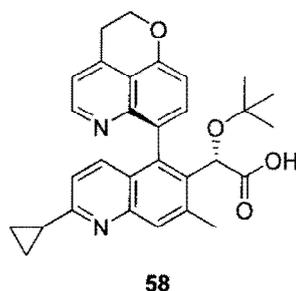
[0524]



[0525] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-fenilquinolina-6-ilo)acético (**57**) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (3,5 mg) del Ejemplo 54 excepto que se usa ácido fenilborónico en lugar de ácido 2,6-dimetilfenilborónico. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,71 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,88(S), 3H), 0,95 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₁N₂O₄: 519,2; Encontrado: 519,1.

Ejemplo 58: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-ciclopropilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**58**).

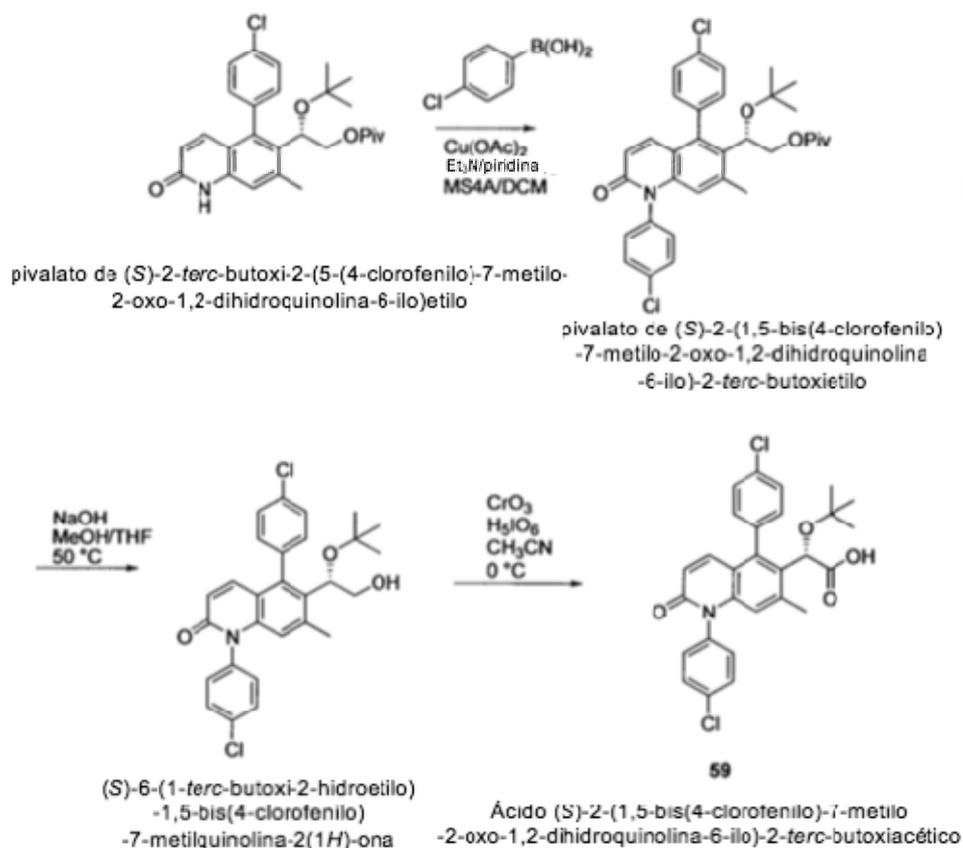
[0526]



[0527] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-2-ciclopropilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**58**) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (3,5 mg) del Ejemplo 54 excepto que se usa ácido ciclopropilrotónico en lugar de ácido 2,6-dimetilfenilborónico. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁N₂O₄: 483,2; Encontrado: 483,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₀H₂₉N₂O₄: 481,2; Encontrado: 481,2.

Ejemplo 59: Ácido (S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético: (**59**).

[0528]



[0529] La preparación de pivalato de (S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo: a la solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (**8J**) (23 mg, 0,05 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (16 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2mL) se añadió acetato de cobre (II) (9 mg), seguido de tamiz molecular 4Å y piridina (82 μ L). La mezcla se agitó durante 5 días, y se filtró y se lavó con acetato de etilo. La concentración y purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo (25 mg). LC-MS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆Cl₂NO₄: 580,2; Encontrado: 580,0.

[0530] La preparación de ((S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona: Se preparó (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona de manera similar al compuesto de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo) acetato de LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈Cl₂NO₃: 496,1; encontrado: 496,3.

[0531] La preparación de ácido ((S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**59**): se preparó ácido (S)-2-(1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético de manera similar al ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29, excepto que se usa (S)-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-1,5-bis(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,51 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,2-7,15 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₆Cl₂NO₄: 510,1; Encontrado: 510,1.

Ejemplo 60: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético: (**60**).

[0532]

65

5

10

15

20

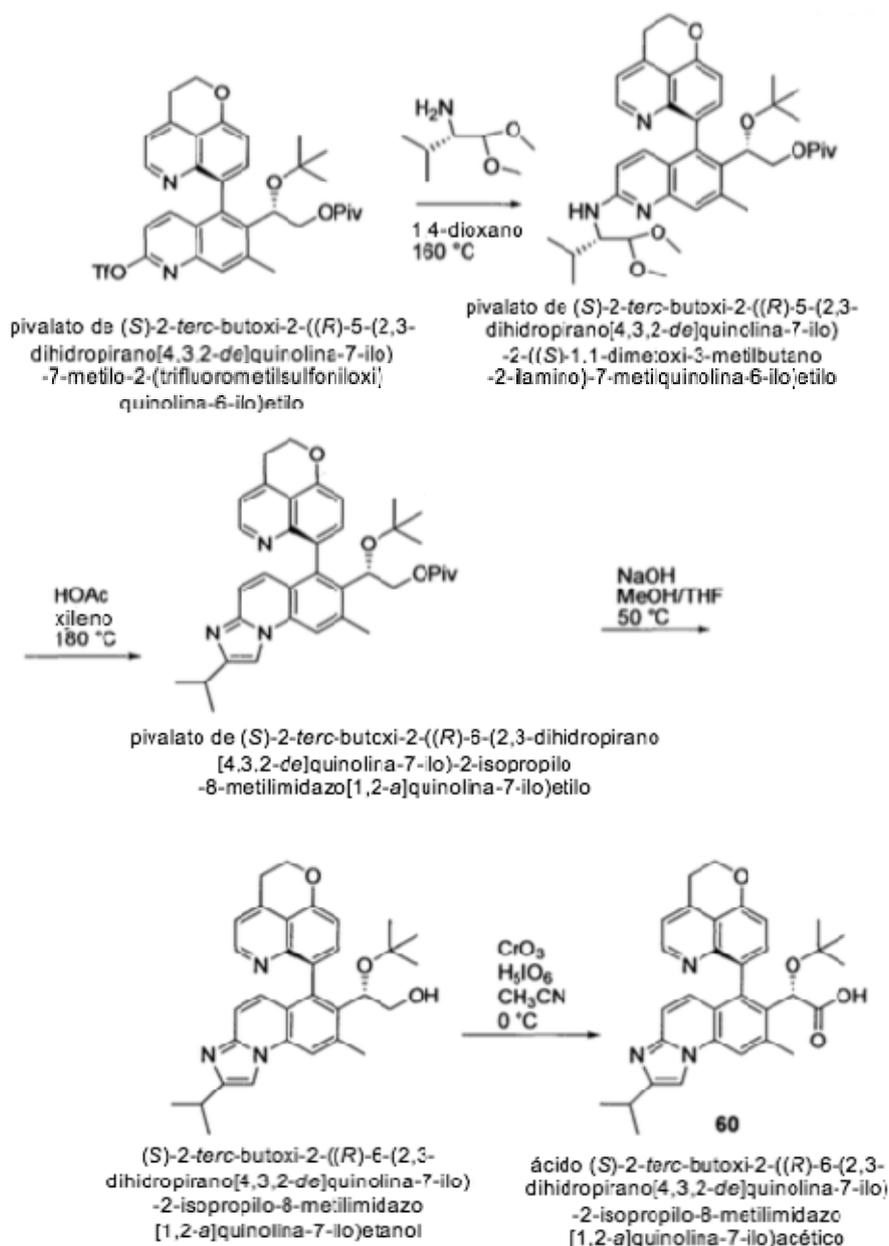
25

30

35

40

45



[0533] La preparación de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-((S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutano-2-ilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: la mezcla de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo-pivalato (compuesto del Ejemplo 36) (30 mg) y (S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutano-2-amina (70 mg) en 1,4-dioxano (1 mL) se calentó a 160 °C durante 10 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1,0 N y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-((S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutano-2-ilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (22 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₅₂N₃O₆: 658,4; Encontrado: 658,3.

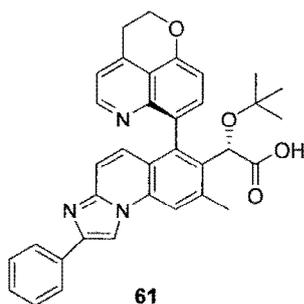
[0534] La preparación de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etilo: la mezcla de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-((S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutano-2-ilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (22 mg) y ácido acético (0,1 mL) en xileno (2 mL) se calentó a 180 °C durante 90 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1,0 N y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna de resolución rápida (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etilo (8,7 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₄N₃O₄: 594,3; Encontrado: 594,4.

[0535] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etanol: (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etanol se preparó de una manera similar al compuesto de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₆N₃O₃: 510,3; encontrado: 510,3.

[0536] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético (**60**): se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético de una manera similar a la del compuesto de ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)etanol en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,8 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,93 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₃O₄: 524,3; Encontrado: 524,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₂H₃₂N₃O₄: 522,3; Encontrado: 522,1.

Ejemplo 61: ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-8-metilo-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético (**61**).

[0537]

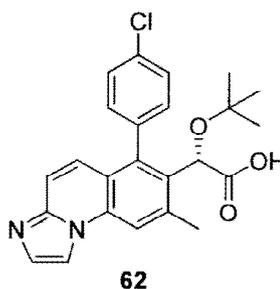


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-8-metilo-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético

[0538] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-8-metilo-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético (**61**) (2,9 mg) de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético del Ejemplo 60 excepto que se usa 2,2-dimetoxi-1-feniletanamina en lugar de (S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutan-2-amina. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 5 H), 7,3 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₂N₃O₄: 558,2; Encontrado: 558,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₃₅H₃₀N₃O₄: 556,2; Encontrado: 556,1.

Ejemplo 62: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético (**62**).

[0539]

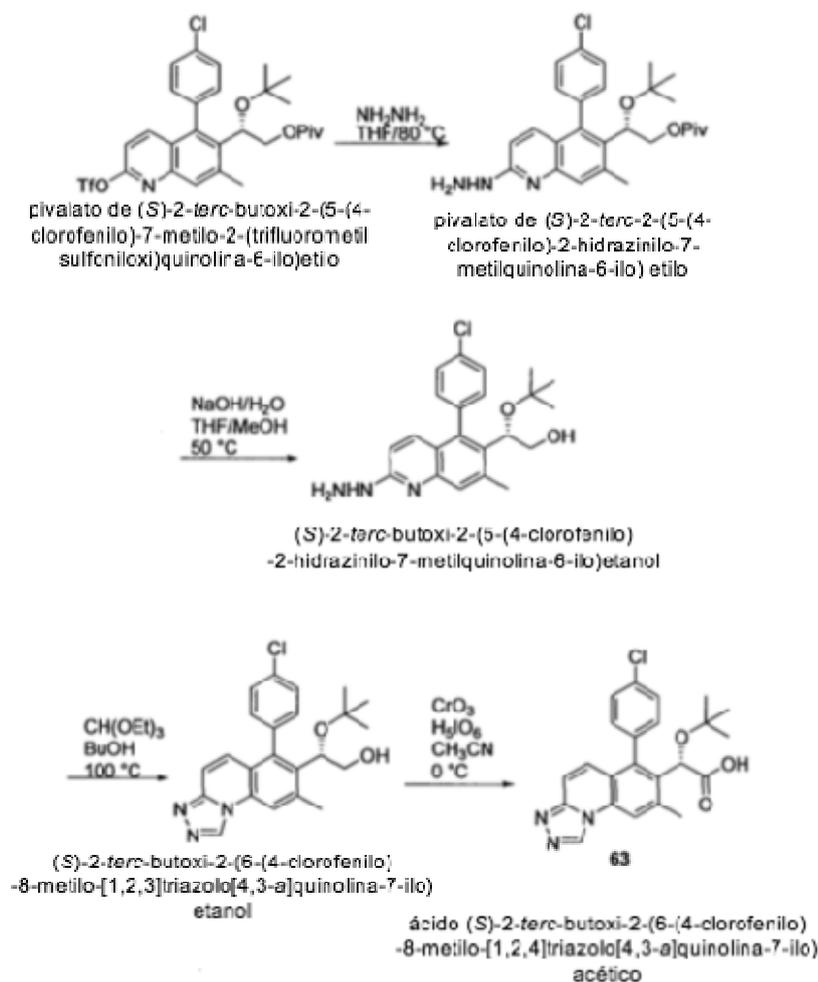


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-*a*]quinolina-7-ilo)acético

[0540] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]quinolina-7-ilo)acético (**62**) en una forma similar como compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-6-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-isopropilo-8-metilimidazo[1,2-a]quinolina-7-ilo)acético del Ejemplo 60 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y 2,2-dimetoxietanamina en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2]-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y (S)-1,1-dimetoxi-3-metilbutan-2-amina. $^1\text{H-RMN}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8,92 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,7 a 7,6 (m, 5 H), 7,38 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 423.; Encontrado: 423,2; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 421,1; Encontrado: 421,0.

Ejemplo 63: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo [4,3-*a*]quinolina-7-ilo)acético (**63**).

[0541]



[0542] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: La mezcla de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (10 mg) e hidrazina en THF (1,0 N, 1 ml, 1 mmol) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La concentración a presión reducida proporcionó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 484,2; Encontrado: 484,3.

[0543] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: se preparó (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol de manera similar que el compuesto de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etilo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 400,2; encontrado: 400,2.

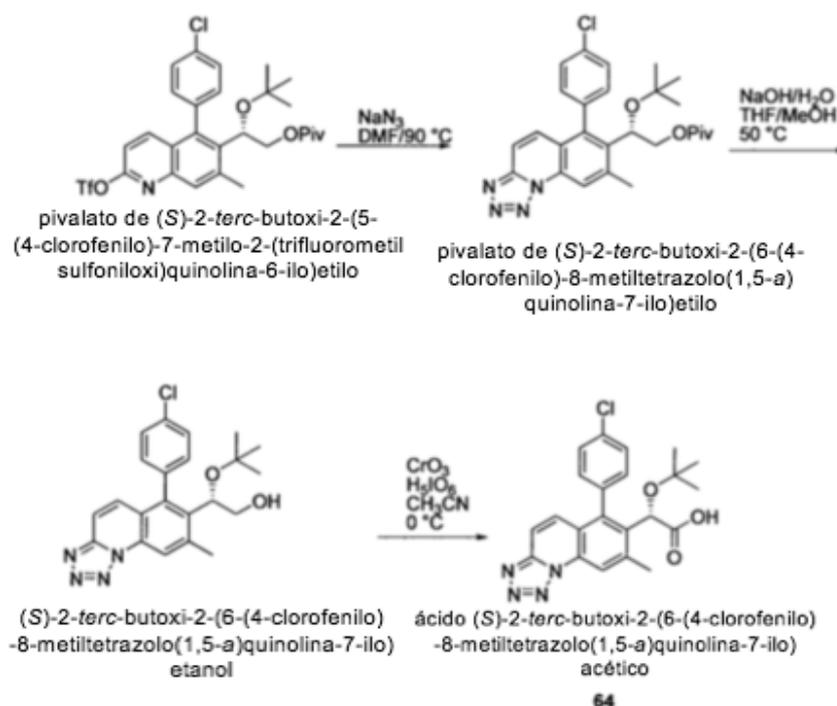
[0544] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo [4,3-a]quinolina-7-ilo)etanol: la mezcla de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-hidrazinilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol y ortoformiato de trietilo (0,5 mL) en butanol (5 mL) se calentó a 100°C durante 12 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1,0 N y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna de resolución rápida (hexanos/EtOAc) dio (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolina-7-ilo)etanol (3,3 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅ClN₃O₂: 410,2; Encontrado: 410,2.

[0545] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolina-7-ilo)acético (**63**): ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolina-7-ilo)acético se preparó de manera similar que el compuesto de ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético de Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolina-7-ilo)etanol en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 9,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₃ClN₃O₃: 424,1; encontrado: 424,2; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calculado para C₂₃H₂₁ClN₃O₃: 422,1 Encontrado: 421,9.

Ejemplo 64: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo [1,5-a]quinolina-7-ilo)acético (**64**).

Esquema 9

[0546]



[0547] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etilo: La mezcla de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (30 mg) y azida sódica (32 mg) en DMF (1 mL) se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc) dio pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etilo (5,9 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*):[M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂ClN₄O₃: 495,2; Encontrado: 495,2.

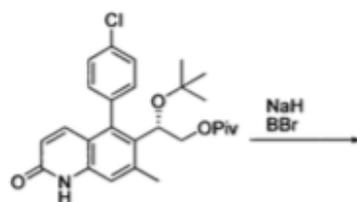
[0548] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etanol: se preparó (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etanol (5 mg) de manera similar al compuesto ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol del Ejemplo 29 excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acetato de LCMS-ESI⁺ (*m/z*):[M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄ClN₄O₂: 411,2; encontrado: 411,1.

[0549] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metiltetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)acético

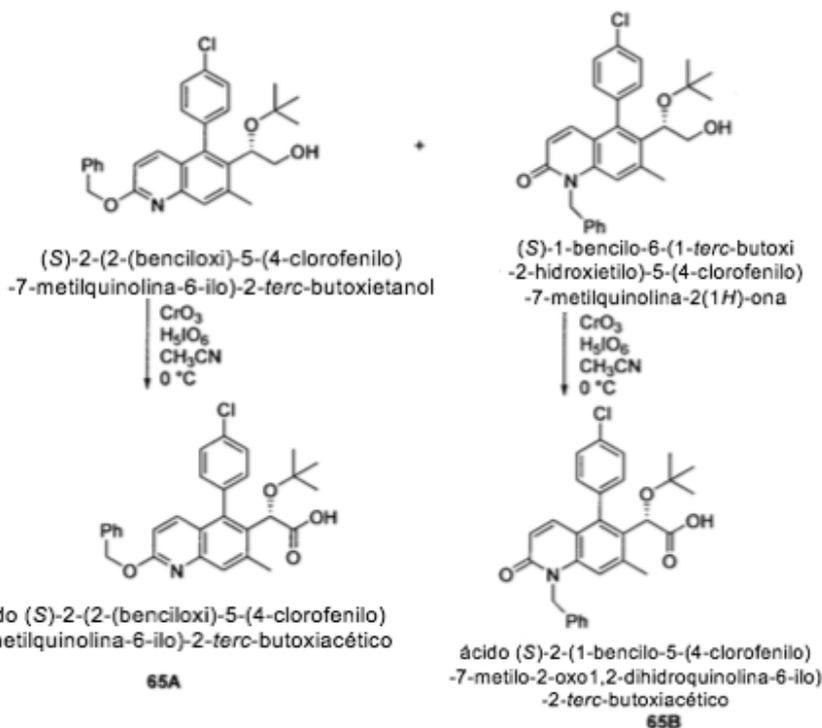
(64): Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metil-tetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)acético (4,9 mg) de forma similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético de Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-(6-(4-clorofenilo)-8-metil-tetrazolo[1,5-a]quinolina-7-ilo)etanol en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 4 H), 7,39 (d, J = 9,2 HZ, 1H), 5,2 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z):[M+H]⁺ c ALCD para C₂₂H₂₂ClN₄O₃: 425,1; encontrado: 425,1.

Ejemplo 65: Ácido (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (65A) y ácido (S)-2-(1-bencilo-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (65B)

[0550]



pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo



[0551] La preparación de (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol y (S)-1-bencilo-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona: a la solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (8J) (16 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 mL) se añadió hidruro sódico (7 mg, 60% de aceite, 0,17 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (6 ml, 0,05 mmol). La mezcla se agitó otros 90 minutos, y se inactivó con agua, y se dejó durante 12 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y purificación por cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) dio (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol (3,1 mg). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₀ClNO₃: 476,2; Encontrado: 476,1. (S)-1-bencilo-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona también se aisló 6,1 mg LCMS-ESI⁺ (m/z):[M+H]⁺ calculado para LCMS-ESI⁺ (m/z):[M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₁ClNO₃: 476,2; Encontrado: 476,2.

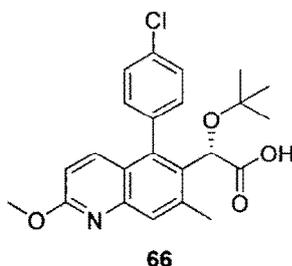
[0552] La preparación de ácido (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético: (S)-2-

(2) Se preparó ácido ((benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**65A**) (3,3 mg) de manera similar al compuesto de ácido ((S)-2-ácido terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxi-etanol en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,41-7,10 (m, 4 H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉ClNO₄: 490,2; encontrado: 490,2.

[0553] La preparación de ácido (S)-2-(1-bencilo-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético: se preparó ácido (S)-2-(1-Bencilo-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**65B**) (5,4 mg) de manera similar al compuesto de ácido ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 29 excepto que se usa (S)-1-bencilo-6-(1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona en lugar de ((S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-morfolinoquinolina-6-ilo)etanol. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,6-7,5 (m, 3H), 7,4-7,2 (m, 8 H), 6,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₂₉ClNO₄: 490,2; Encontrado: 490,2; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇ClNO₄: 488,2; Encontrado: 488,0.

Ejemplo 66: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-metoxi-7-metilquinolina-6-ilo)acético: (**66**).

[0554]

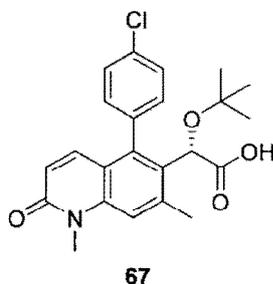


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-metoxi-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0555] Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-metoxi-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**66**) (2,3 mg) en de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-(2-(benciloxi)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético del Ejemplo 65 excepto que se usa yodometano en lugar de bromuro de bencilo. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,6 a 7,5 (m, 4 H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅ClNO₄: 414,1; Encontrado: 414,2; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₃ClNO₄: 412,1; Encontrado: 412,0.

Ejemplo 67: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-1,7-dimetilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**67**).

[0556]



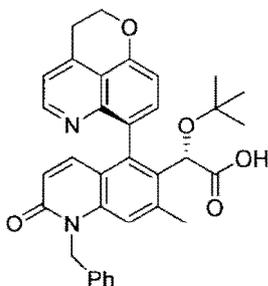
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-1,7-dimetilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético

[0557] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-1,7-dimetilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**67**) (2,0 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-(1-bencilo-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético del Ejemplo 65 excepto que se usa yodometano en lugar de bromuro de bencilo. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 7,6-7,5 (m, 4 H), 7,3-7,26 (m, 2H), 6,49 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅ClNO₄: 414,1; Encontrado: 414,2;

LCMS-ESI⁻ (*m/z*):[M-H]⁺ calculado para C₂₃H₂₃ClNO₄: 412,1; Encontrado: 412,0.

Ejemplo 68: Ácido (S)-2-((R)-1-bencilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-ácido 2-*terc*-butoxiacético (**68**).

[0558]



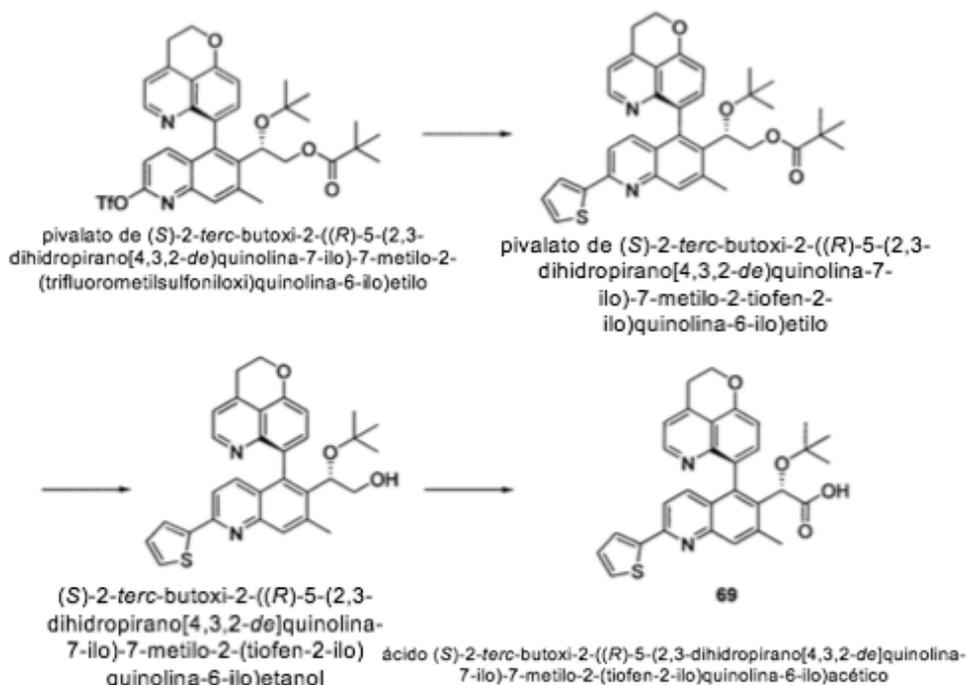
68

Ácido (S)-2-((R)-1-bencilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético

[0559] Se preparó ácido (S)-2-((R)-1-Bencilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético (**68**) (1,0 mg) de manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-(1-bencilo-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético del Ejemplo 65 excepto que se usa pivalato de (S)-2-*terc*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo en lugar de (S)-2-pivalato de *terc*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,68 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,43 (m, 4 H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,83 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 0,90 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₃N₂O₅: 549,2; Encontrado: 549,1; LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₁N₂O₅: 547,22; Encontrado: 547,1.

Ejemplo 69: Ácido (S)-2-*terc*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**69**).

[0560]



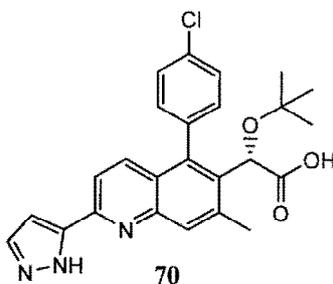
[0561] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)etilo: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 36) (50 mg, 0,08 mmol) en 1,2-dimetoxietano se añadió ácido tiofen-2-ilborónico (15 mg, 0,114 mmol), 2 M de carbonato de potasio (0,15 ml, 0,30 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmol) y la solución resultante se desgasificó 5 minutos con argón. La mezcla luego se calentó durante 20 minutos a 110°C en un reactor de microondas. La reacción bruta se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar una película marrón (23,2 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₉N₂O₄S: 595,26; encontrado: 595,48.

[0562] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)etanol: a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)etilo-pivalato (23 mg, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano y metanol (5:1,3 mL) se añadió hidróxido sódico 1 M (2mL) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. Se añadieron 2 ml adicionales de hidróxido de sodio 1 M y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar una película amarilla (14 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₂O₃S: 511,20; encontrado: 511,40.

[0563] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**69**): a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)etanol en acetonitrilo húmedo a 0°C se añadió 0,4 M CrO₃/H₅IO₆ (0,206 ml, 0,082 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 3 horas, y se añadieron 0,082 mmol adicionales de 0,4 M de CrO₃/H₅IO₆. La reacción se inactivó con 1 M NaH₂PO₄·2H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 10-55% de ACN/H₂O + 0,1% TFA). Producto liofilizado para dar un polvo amarillo (4 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,48 (t, J = 6,0, 2H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₉N₂O₄S: 425,18; encontrado: 425,25.

Ejemplo 70: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**70**).

[0564]

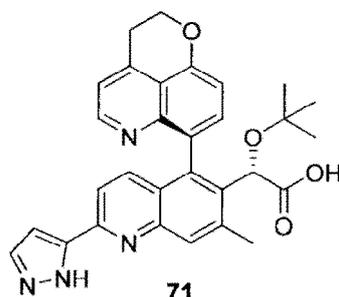


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0565] Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**70**) se preparó usando el procedimiento para preparar ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 69, excepto que pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo-pivalato y se utilizó ácido 1H-pirazol-5-ilborónico en lugar de ácido tiofen-2-ilborónico. Además, en el segundo paso, el extracto crudo se coevaporó dos veces con acetonitrilo y en el paso final del CrO₃/H₅IO₆ se añadió en una porción y se agitó durante 2 horas. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,06 (s, 1H), 7,98 (AB_q, J = 22,4, 8,8 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅ClN₃O₃: 450,15; encontrado: 450,62.

Ejemplo 71: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**71**).

[0566]

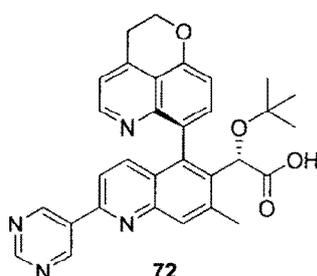


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0567] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**71**) usando el procedimiento para preparar ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3)-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(tiofen-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 69, excepto que se usó ácido 1H-pirazol-5-ilborónico en lugar de ácido tiofen-2-ilborónico, en el segundo paso el extracto crudo se coevaporó dos veces con acetonitrilo y en el último paso se añadió $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ en una porción y se agitó durante 2 horas $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$: 509,21; encontrado: 509,26.

Ejemplo 72: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**72**).

[0568]

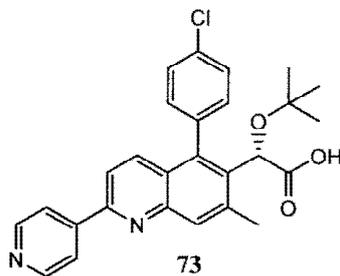


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0569] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**72**) se preparó usando el procedimiento para preparar ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 71, excepto que el ácido pirimidina-5-ilborónico en lugar del ácido 1H-pirazol-5-ilborónico y la reacción final se agitó durante 1 hora. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 9,43 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$: 521,21; encontrado: 521,18.

Ejemplo 73: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**73**).

[0570]



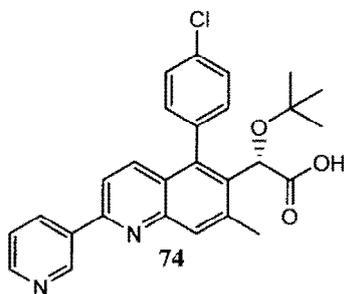
15 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

20 **[0571]** Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**73**) siguiendo el procedimiento utilizado para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 70, excepto que se usó ácido piridina-4-ilborónico en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborónico y en la etapa final la reacción se agitó durante 3 horas.

¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,84 (s, 2H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅ClN₂O₃: 461,16; encontrado: 461,64.

25 Ejemplo 74: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**74**).

30 **[0572]**

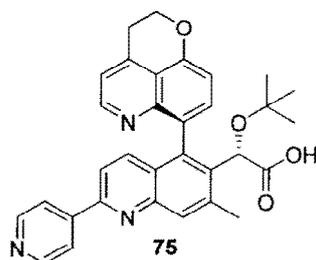


45 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético

50 **[0573]** Se preparó ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**74**) siguiendo el procedimiento para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético de Ejemplo 73 excepto que se usó ácido piridina-3-ilborónico en lugar de ácido piridina-4-ilborónico. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,49 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,80 (Abq, J = 26,2, 8,8 Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆ClN₂O₃: 461,16; encontrado: 461,00.

55 Ejemplo 75: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**75**).

60 **[0574]**

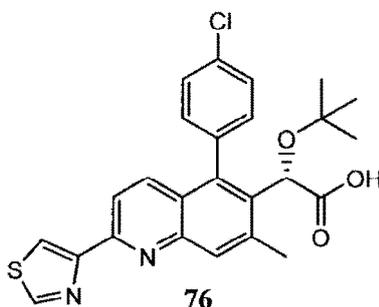


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

5 **[0575]** Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**75**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 71, excepto que se usó ácido piridina-4-ilborbónico en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborbónico y la reacción final se agitó durante 1 hora. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,82 (br s, 2H), 8,63 (d, J = 4 0,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₀N₃O₄: 520,22; encontrado: 520,22.

Ejemplo 76: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(tiazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**76**).

15 **[0576]**



30

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(tiazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

35 **[0577]** Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(tiazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**76**) siguiendo el procedimiento para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 70, excepto que se usó ácido tiazol-4-ilborbónico en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborbónico y, en la etapa final, la reacción se agitó durante 1,5 horas. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

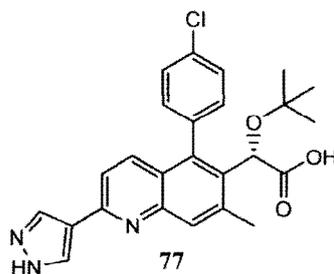
40 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄ClN₂O₃S: 467 0,11; encontrado: 467,49.

40

Ejemplo 77: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**77**).

45 **[0578]**

45



55

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

60 **[0579]** Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**77**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 70, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborbónico y en la etapa final, la reacción se agitó durante 1 hora. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,45 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 9 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅ClN₃O₃: 450,15; encontrado: 450,53.

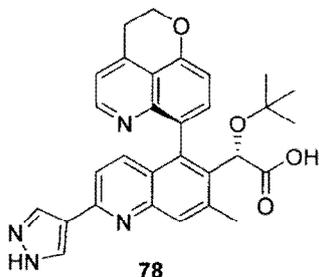
65

Ejemplo 78: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**78**).

5 **[0580]**

10

15



20 Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

25 **[0581]** Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**78**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 71, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborónico. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (br s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₉N₄O₄: 509,21; encontrado: 509,07.

30

Ejemplo 79: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**79**).

[0582]

35

40

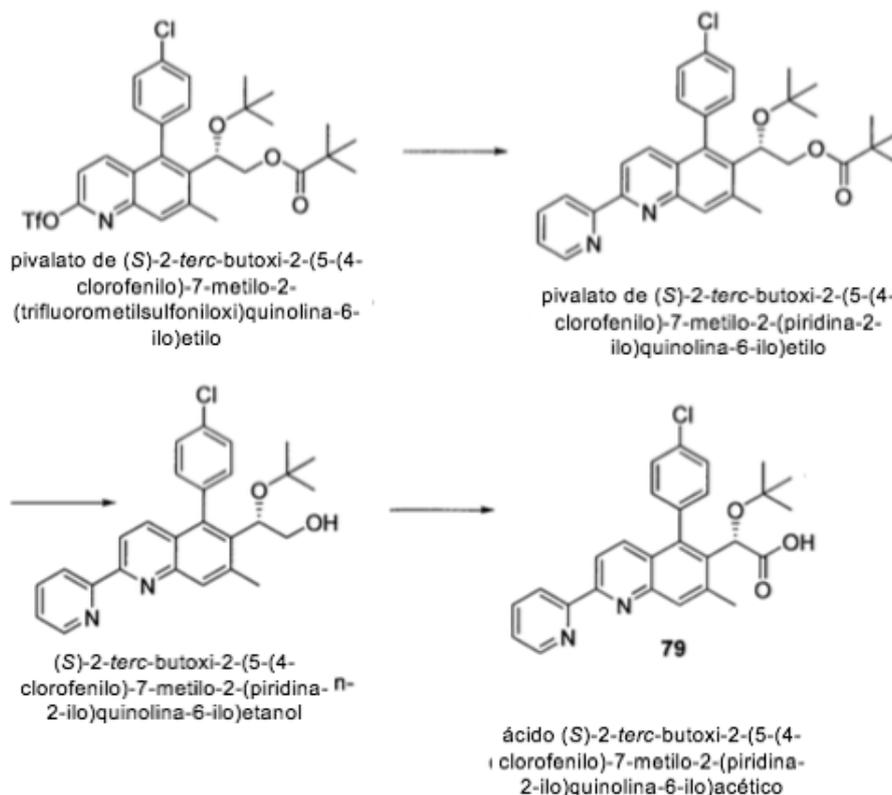
45

50

55

60

65



[0583] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-

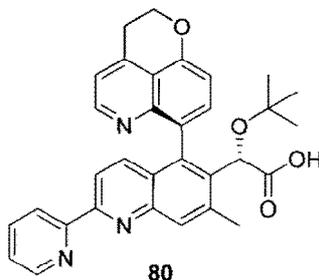
ilo)etilo: a solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26; 50 mg, 0,08 mmol) en 1,2-dimethoxyethane (1 mL) se añadió 2-(tributylestannilo)piridina (0,040 ml, 0,125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. La reacción se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción bruta se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite transparente (45,2 mg). LCMS- ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₆ClN₂O₃: 531,23; encontrado: 531,68.

[0584] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)etanol: A una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)etilo (45,2 mg, 0,085 mmol) en tetrahidrofurano y metanol (5:1, 1 mL) se añadió hidróxido sódico 1 M (2mL) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El extracto en bruto se coevaporó dos veces con acetonitrilo para dar un aceite transparente (33,8 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₈ClN₂O₂: 447,18; encontrado: 447,72.

[0585] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**79**): A una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)etanol (33,8 mg, 0,076 mmol) en acetonitrilo húmedo a 0°C se añadieron 0,4 M de CrO₃/H₅IO₆ (1,13 ml, 0,454 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se inactivó con 1 M NaH₂ PO₄ · 2H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 10-70% de ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo amorfo de color blanco (5,1 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 4 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₂₆ClN₂O₃: 461,16; encontrado: 461,91.

Ejemplo 80: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**80**).

[0586]



Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina)₂-ilo)quinolina-6-ilo)acético

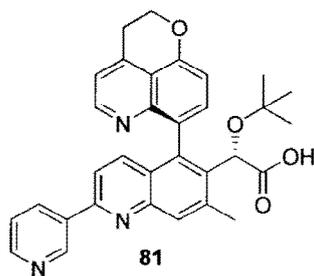
[0587] (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2- Se preparó ácido (piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**80**) siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 79, excepto que pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo, se usó una cantidad catalítica de cloruro de litio durante la primera etapa y la etapa final se agitó durante 1 hora. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, H = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,47 (t, J = 6,0, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₀N₃O₄: 520,22; encontrado: 520,23.

Ejemplo 81: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**81**).

[0588]

5

10



15

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético

20

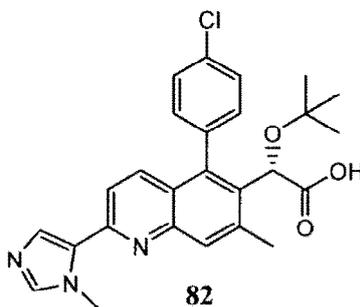
[0589] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**81**) se preparó siguiendo el procedimiento de uso para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 71, excepto que el ácido piridina-3-ilborónico en lugar del ácido 1H-pirazol-5-ilborónico. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 0,88 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₀N₃O₄: 520,22; encontrado: 520,22.

25

Ejemplo 82: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**82**)

[0590]

30



40

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

45

[0591] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**82**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 79 excepto que se usó 1-metilo-5-(tributilestannilo)-1H-imidazol en lugar de 2-(tributilestannilo)piridina, se usó una cantidad catalítica de cloruro de litio en el primer paso y la reacción final se agitó durante 3 horas. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇ClN₃O₃: 464,17; encontrado: 464,51.

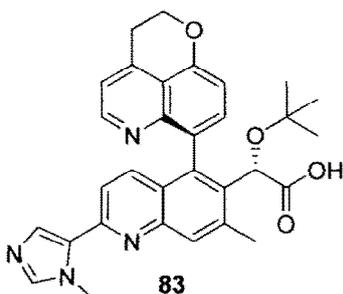
50

Ejemplo 83: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**83**)

[0592]

55

60



65

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

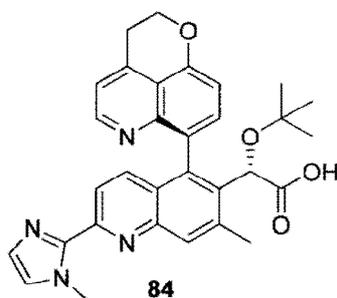
5 **[0593]** Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**83**) siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidro-pirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 80, excepto que 1-metilo-5-(tributilestannilo)-1H-imidazol se usó en lugar de 2-(tributilestannilo)piridina, la primera reacción se realizó durante 25 minutos y usando una cantidad catalítica de cloruro de litio, y el segundo paso se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana en lugar de pasar la noche a 45°C. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₄O₄: 523,23; encontrado: 523,28.

15 Ejemplo 84: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**84**).

[0594]

20

25



30

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético

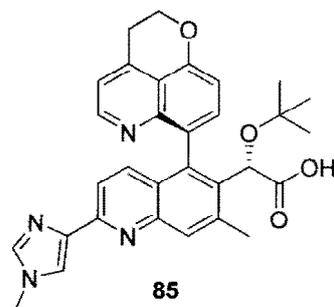
35 **[0595]** El ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**84**) se preparó siguiendo el procedimiento para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidro-pirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 80, excepto que se usó 1-metilo-2-(tributilestannilo)-1H-imidazol en lugar de 2-(tributilestannilo)piridina, utilizando una cantidad catalítica de cloruro de litio en el primer paso, y el segundo paso se realizó a temperatura ambiente durante el fin de semana en lugar de a 45°C toda la noche. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 4 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₃₁N₄O₄: 523,23; encontrado: 523,12.

45 Ejemplo 85: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**85**)

[0596]

50

55



60

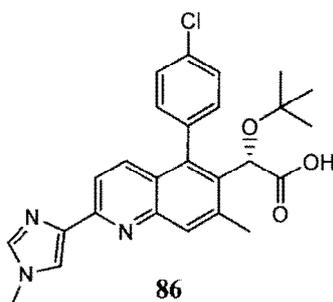
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

65 **[0597]** Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**85**) siguiendo el procedimiento para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-

dihidro-pirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 80, excepto que 1-metilo-4-(tributilestannilo)-1H-imidazol se usó en lugar de 2-(tributilestannilo)piridina, y se usó una cantidad catalítica de cloruro de litio en el primer paso, así como también se calentó durante 25 minutos. El segundo paso se realizó a temperatura ambiente durante el fin de semana, seguido por 45°C durante cuatro horas. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 0,88 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₁N₄O₄: 523,23; encontrado: 523,28.

Ejemplo 86: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**86**)

[0598]



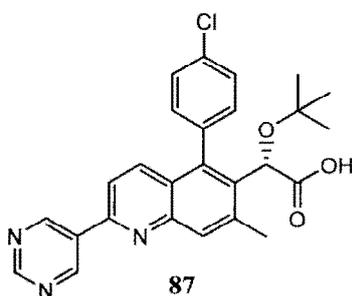
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0599] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**86**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 79, excepto que se usó 1-metilo-4-(tributilestannilo)-1H-imidazol en lugar de 2-(tributilestannilo)piridina, se usó una cantidad catalítica de cloruro de litio en el primer paso, así como calentado por 25 minutos en lugar de 20 minutos. En la etapa final, la reacción se agitó durante 4 horas.

¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇ClN₃O₃: 464,17; encontrado: 464,48.

Ejemplo 87: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-cloro fenilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético: (**87**)

[0600]

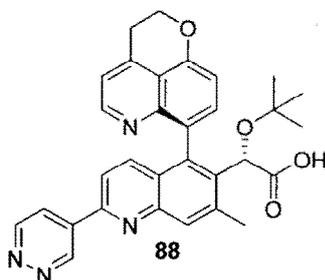


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0601] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(pirimidina-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**87**) siguiendo el procedimiento utilizado para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(1H-pirazol-5-ilo)quinolina-6-ilo)acético de Ejemplo 70, excepto que se usó ácido pirimidina-5-ilborónico en lugar de ácido 1H-pirazol-5-ilborónico. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,52 (br s, 2H), 9,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,65 s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅ClN₃O₃: 462,15; encontrado: 462,45.

Ejemplo 88: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridazina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**88**).

[0602]

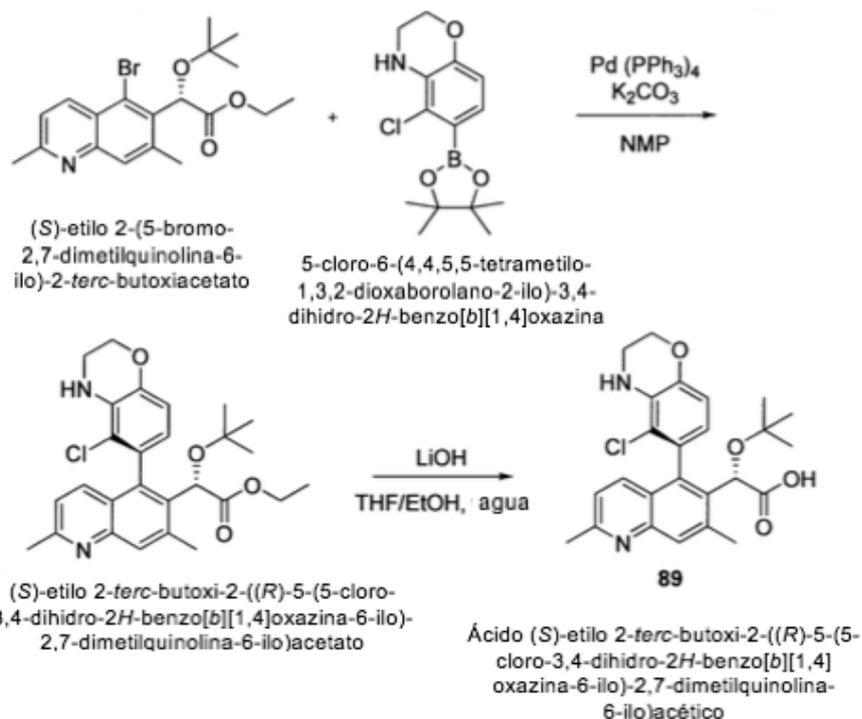


Ácid (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridazina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0603] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridazina-4-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**88**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 80, excepto que se usó 4-(tributylestannilo)piridazina en lugar de 2-(tributylestannilo)piridina. El primer paso se llevó a cabo con una cantidad catalítica de cloruro de litio, y el último paso requiere un 1 ml adicional de 0,4 M CrO₃/H₅IO₆ y tres gotas de agua para su finalización. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,80 (br s, 1H), 9,24 (br s, 1H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₉N₄O₄: 521,21; encontrado: 521,18.

Ejemplo 89: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazina-6-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**89**)

[0604]



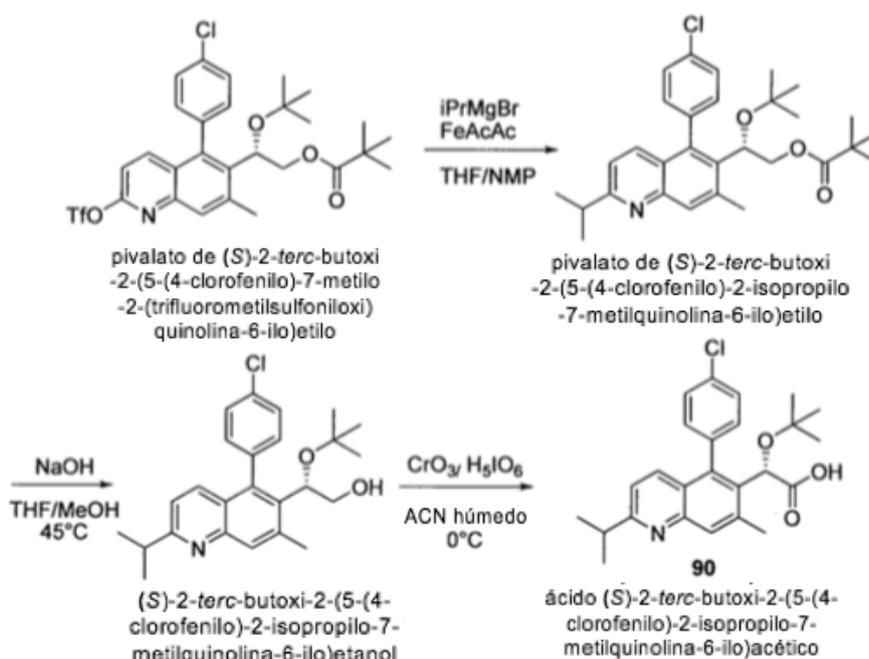
[0605] La preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((R)-5-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (**5H**) (50 mg, 0,126 mmol) y 5-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina se añadió (74 mg, 0,252 mmol) en 1-metilo-2-pirrolidinona carbonato de 2 M de potasio (0,252

ml, 0,504 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) y la reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. La reacción se calentó a 110°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción bruta se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite amarillo (44 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂ClN₂O₄: 483,20; encontrado: 483,93.

[0606] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**89**): a una solución de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acetato (44 mg, 0,092 mmol) en tetrahidrofurano:etanol:agua (2:2:1, 3 mL) se añadió hidróxido de litio (11 mg, 0,459 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 10-48% de ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo amarillo (3,8 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 0 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,50 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈ClN₂O₄: 455,17; encontrado: 455,51.

Ejemplo 90: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**90**)

[0607]



[0608] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (200 mg, 0,33 mmol) y acetilacetato de hierro (III) (6 mg, 0,017 mmol) en tetrahidrofurano anhidro / 1-metilo-2-pirrolidiona (5 mL/0,5 mL) a 0°C se añadieron 2,9 M en bromuro de isopropilmagnesio de tetrahidrofurano (0,149 ml, 0,431 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante tres horas, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. La reacción bruta se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite amarillo (77 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₉ClNO₃: 496,25; encontrado: 496,83.

[0609] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (77 mg, 0,156 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (2:1, 1 mL) se añadió hidróxido de sodio 1 M (2mL) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio y se concentró, seguido de coevaporación con acetonitrilo para dar un aceite transparente (62 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁ClNO₂: 412,20; encontrado: 412,96.

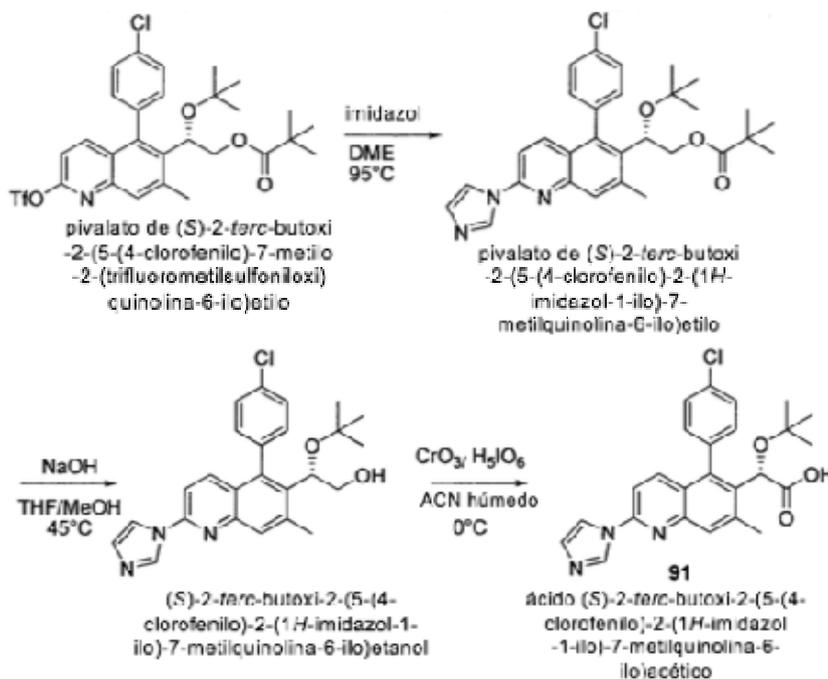
[0610] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**90**): a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-isopropilo-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (62 mg, 0,149 mmol) en acetonitrilo húmedo a 0°C se añadió 0,4 M CrO₃/H₅IO₆ (2,24 ml, 0,897 mmol) gota a gota y se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con 2M NaH₂PO₄·2H₂O y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15-56% de

ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo blanco (38 mg).

¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,57 (dq, J = 6,8, 6,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClNO₃: 426,18; encontrado: 426,78.

Ejemplo 91: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**91**)

[0611]



[0612] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: A una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo (compuesto del Ejemplo 26) (200 mg, 0,332 mmol) en 1,2-dimetoxietano, se añadió imidazol (226 mg, 3,32 mmol) y la reacción se selló y se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite amarillo (33,2 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₅ClN₃O₃: 520,23; encontrado: 520,35.

[0613] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (39,2 mg, 0,075 mmol) en tetrahidrofurano y metanol (5:1, 1 mL) se añadió hidróxido sódico 1 M (2mL) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El extracto bruto se coevaporó dos veces con acetonitrilo para dar un aceite blanco transparente (32,1 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₇ClN₃O₂: 436,17; encontrado: 436,86.

[0614] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**91**): a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (32,1 se añadió mg, 0,074 mmol) en acetonitrilo húmedo a 0°C 0,4 M CrO₃/H₅IO₆ (1,1 ml, 0,442 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante tres horas. La reacción se inactivó con 1 M NaH₂PO₄·2H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 10-55% de ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizaron para dar un polvo amorfo de color blanco (11,1 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅ClN₃O₃: 450,15; encontrado: 450,59.

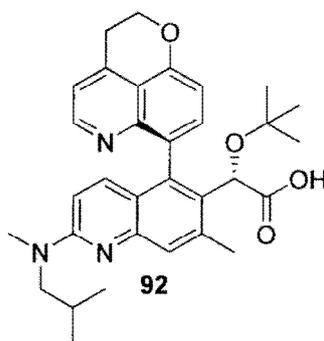
Ejemplo 92: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilo-quinolina-6-ilo)acético (**92**).

[0615]

5

10

15



Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

20

25

[0616] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**92**) se preparó siguiendo el procedimiento para el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(1H)-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 91, excepto que se usó pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo se usó en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonilo)quinolina-6-ilo)etilo y N,2-dimetilpropano-1-amina en lugar de imidazol. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 0,93 (m, 6 H), 0,86 (s, 9H).

30

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₈N₃O₄: 528,28; encontrado: 528,34.

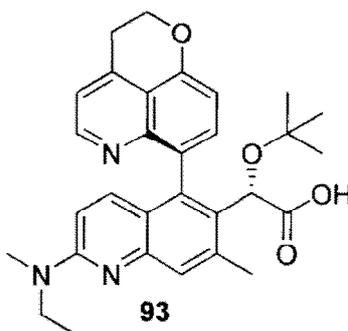
Ejemplo 93: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(etilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**93**).

[0617]

35

40

45



50

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(etilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

55

[0618] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(etilo(metilo)amino)-7-metilquinolan-6-ilo)acético (**93**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 92, excepto que N-etilo-N-metilamina se usó en lugar de N,2-dimetilpropano-1-amina. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₄N₃O₄: 500,25; encontrado: 500,32.

60

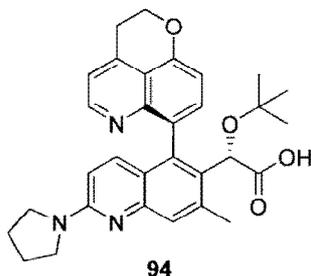
Ejemplo 94: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirrolidina-1-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**94**).

65

[0619]

5

10



94

15

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirrolidina-1-ilo)quinolina-6-ilo)acético

20

[0620] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(pirrolidina-1-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**94**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético en el Ejemplo 92, excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de N,2-dimetilpropano-1-amina. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8,64 (d, 4,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 0,85 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$: 512,25; encontrado: 512,18.

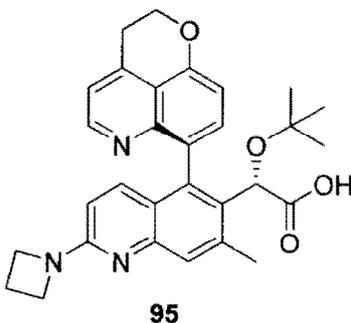
25

Ejemplo 95: Ácido (S)-2-((R)-2-(azetidina-1-ilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**95**).

30

[0621]

35



95

40

45

Ácido (S)-2-((R)-2-(azetidina-1-ilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético

50

[0622] Ácido (S)-2-((R)-2-(azetidina-1-ilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**95**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 92, excepto que se usó azetidina en lugar de N,2-dimetilpropano-1-amina.

55

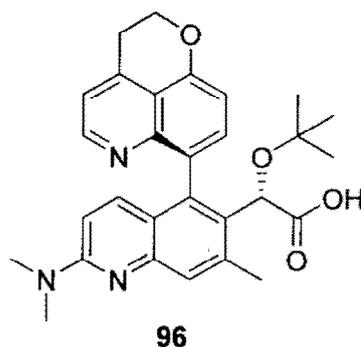
$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8,63 (d, (J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, 4,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,16 (d, 8,0 Hz, 1H), 6,41 (d, 10,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,40 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$: 498,23; encontrado: 498,14.

60

[0623]

Ejemplo 96: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**96**)

65



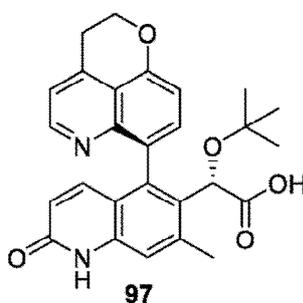
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0624] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(dimetilamino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**96**) siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2]-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 92, excepto que se usó dimetilamina en lugar de N,2-dimetilpropano-1-amina.

¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,32 (s, 6 H), 2,66 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₃O₄: 486,23; encontrado: 486,25.

Ejemplo de referencia 97: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**97**)

[0625]

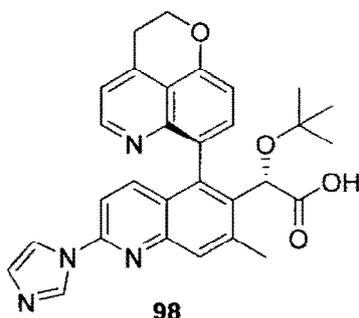


Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético

[0626] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)acético (**97**): el compuesto **97** se aisló como un producto secundario de la síntesis de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (compuesto **98** del ejemplo 98). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,19 (J = 9,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₂O₅: 459,51; encontrado: 459,20.

Ejemplo 98: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1H-imidazol)-1-ilo)-7-metilquinolan-6-ilo)acético (**98**).

[0627]



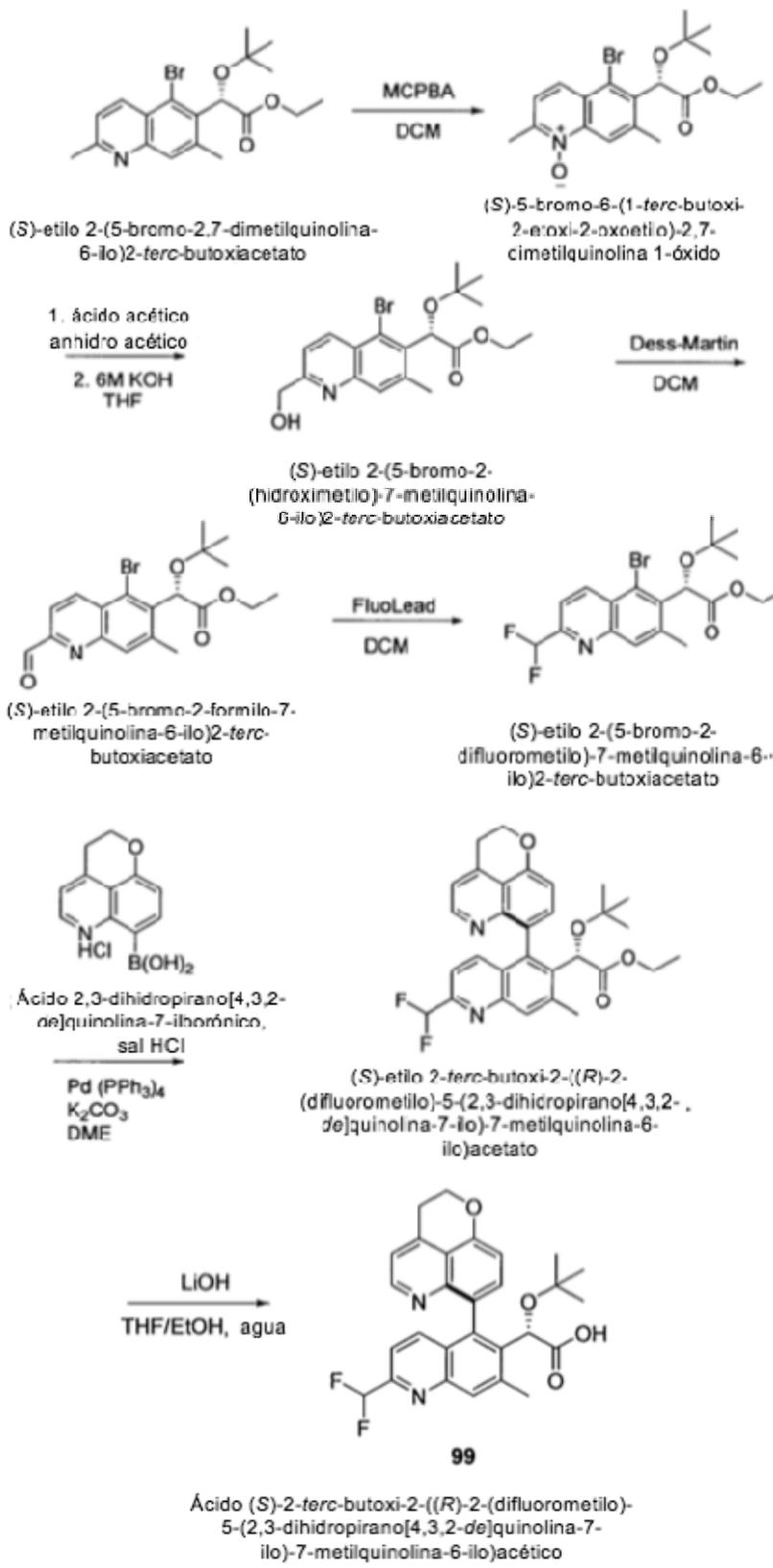
Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1H-imidazol-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético

[0628] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1H-imidazol)-1-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**98**) se preparó siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(isobutilo(metilo)amino)-7-metilquinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 92, excepto que se utilizó imidazol en lugar de N,2-dimetilpropano-1-amina y el último paso tenía 6 equivalentes adicionales de 0,4 CrO₃/H₂O₆ añadidos 2 horas tras inicio de la reacción y luego se agitó 3 horas adicionales. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9,16 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₉N₄O₄: 509,21; encontrado: 509,14.

Ejemplo 99: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(difluorometilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**99**).

[0629]

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



[0630] La preparación de (S)-5-bromo-6-(1-*tert*-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: a una solución de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacetato (**5H**) (500 mg, 1,27 mmol) en diclorometano (13 mL) a 0°C se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (269 mg, 77%, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de

etilo y agua y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos y metanol/acetato de etilo) para dar un aceite amarillo (497 mg, 95%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M]⁺ calculado para C₁₉H₂₄BrNO₄: 410,3; encontrado: 410,8.

5 **[0631]** La preparación de (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato: una solución de (S)-5-bromo-6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (497 mg, 1,21 mmol) en ácido acético (12 mL) se calentó a 80°C durante 15 minutos. A la solución se añadió anhídrido acético (1,37 ml, 14,5 mmol) y la solución resultante se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se añadió metanol (6 mL) y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El aceite resultante se recogió en tetrahidrofurano (20 mL) al que se añadió hidróxido de potasio 6 M (20 mL) y se agitó durante 1 hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite amarillo (366 mg, 74%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₅BrNO₄: 411,3; encontrado: 410,7.

15 **[0632]** La preparación de ácido (S)-etilo 2-(5-bromo-2-formilo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético: a una solución de (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (200 mg, 0,49 mmol) en diclorometano anhidro (13 mL) a 0°C se añadió periodinano de Dess-Martin (248 mg, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un sólido blanco (160 mg, 80%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₃BrNO₄: 408,07; encontrado: 408,88, 410,14.

25 **[0633]** La preparación de (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato: a una solución de Fluolead (392 mg, 1,57 mmol) en diclorometano anhidro (2mL) a 0°C se añadió (S)-etilo 2-(5-bromo-2-formilo-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (160 mg, 0,39) mmol) como una solución en diclorometano anhidro (2mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido sódico 0,5 M (10 mL), se agitó durante 1 hora y luego se repartió entre diclorometano e hidróxido sódico 0,5 M y la capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un sólido blanco (137 mg, 81%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₃BrNO₄: 430,08; encontrado: 430,61, 431,85.

35 **[0634]** La preparación de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(difluorometilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (70 mg, 0,16 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2mL) se añadió ácido 2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilborónico, sal de HCl (82 mg, 0,325 mmol), carbonato de potasio 2 M (0,326 ml, 0,65 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 5 minutos y luego se calentó en microondas a 100°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar una película marrón (35 mg, 41%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁F₂N₂O₄: 521,22; encontrado: 521,20.

40 **[0635]** La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(difluorometilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**99**): a una solución de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(difluorometilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato (35 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano 1:1 y etanol (2,4 mL) se añadió hidróxido de litio (8 mg, 0,34 mmol) en 0,6 mL de agua. La reacción se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 55% ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo amarillo (15,9 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8Hz, 1H), 6,83 (t, J_{H,F} = 55,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇F₂N₂O₄: 493,19; encontrado: 493,12.

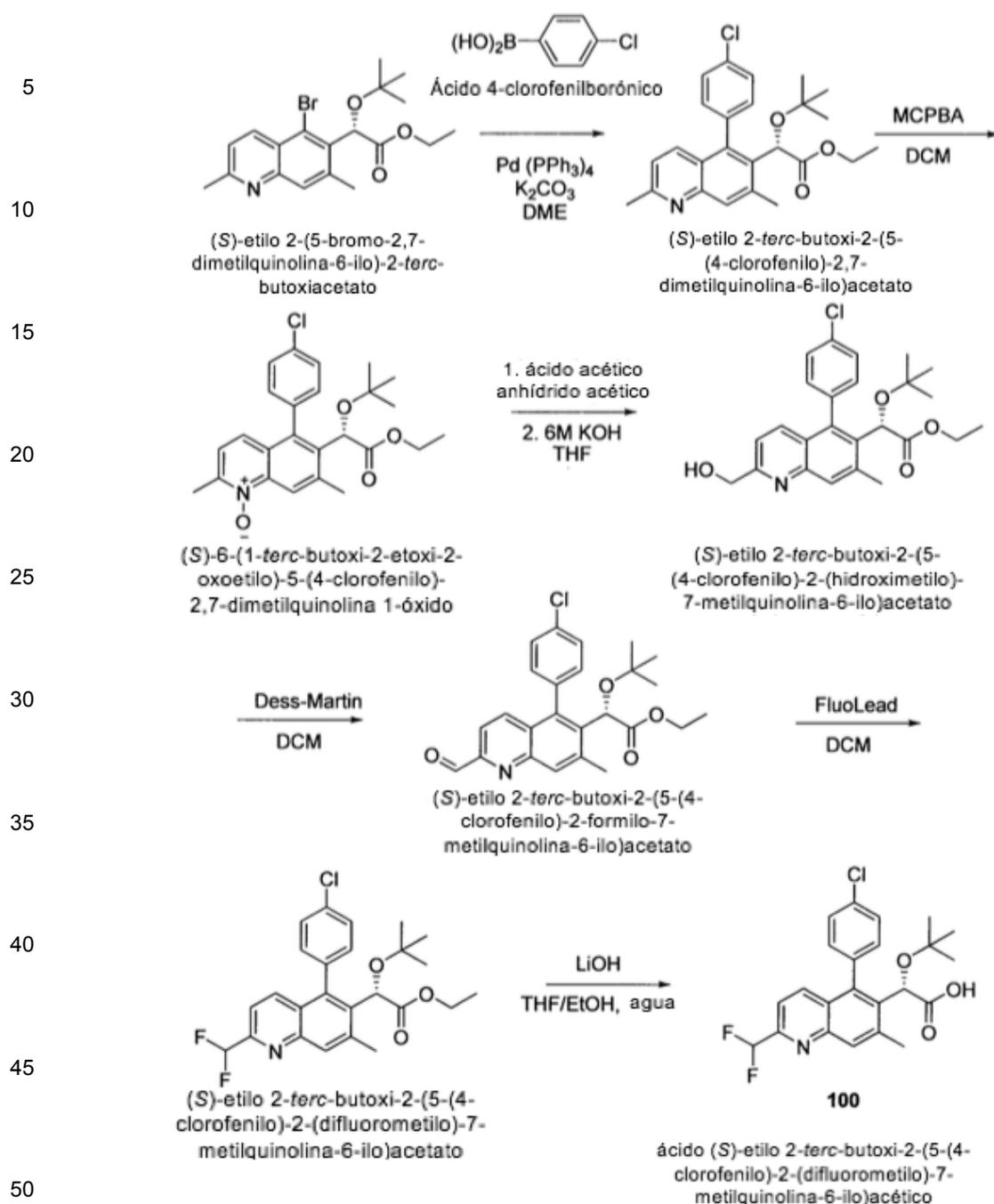
50 Ejemplo 100: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**100**)

[0636]

55

60

65



[0637] La preparación de (S)-etilo 2-tert-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-tert-butoxiacetato (**5H**) (500 mg, 1,27 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (238 mg, 1,52 mmol) en 1,2-dimethoxyethane (8 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (147 mg, 0,13 mmol) y carbonato de 2 M de potasio (1,91 mL). La reacción se desgasificó durante 15 minutos con argón y luego se calentó a 110°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma rosada (489 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClNO₃: 426,18; encontrado: 426,75.

[0638] La preparación de (S)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido: a una solución de (S)-etilo 2-tert-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acetato (489 mg, 1,15 mmol) en diclorometano anhidro a 0°C se añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (243 mg, 77%, 1,09 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción bruta se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos, metanol/acetato de etilo) para dar una espuma blanca (261 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClNO₄: 442,17; encontrado: 442,88.

[0639] La preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato: una solución de (S)-6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-(4-clorofenilo)-2,7-dimetilquinolina 1-óxido (261 mg, 0,59 mmol) en ácido acético (6 mL) a 80°C durante 15 minutos. A la solución se añadió anhídrido acético (0,67 ml, 7,09 mmol) y la solución resultante se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se añadieron 3 mL de metanol y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El aceite resultante se recogió en tetrahidrofurano y se añadió hidróxido de potasio 6 M para ajustarse a pH 12 y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite transparente (213 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClNO₄: 442,17; encontrado: 442,69.

[0640] La preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-formilo-7-metilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato (160 mg, 0,36 mmol) en diclorometano anhidro a 0°C se añadió periodinano de Dess-Martin (184 mg, 0,43 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite transparente (139 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₇ClNO₄: 440,16; encontrado: 440,55.

[0641] La preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-formilo-7-metilquinolina-6-ilo)acetato (139 mg, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) a 0°C se añadió Fluolead (174 mg, 0,695 mmol) y la reacción se agitó durante 1/2 hora a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con hidróxido sódico 0,5 M y se agitó durante 1 hora. El producto bruto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite transparente (111 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₇ClF₂NO₃: 462,16; encontrado: 462,54.

[0642] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**100**): a una solución de (S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acetato (111 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano:etanol:agua (2:2:1, 3 mL) se añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,2 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 20-29% de ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo blanco (77,5 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J_{H-F} = 55,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). ¹⁹F-RMN: 377 MHz, (CD₃CN) δ: -116,71 (dd, J = 62,02, 55,42 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₃ClF₂NO₃: 434,88; encontrado: 434,47.

Ejemplo de referencia 101: Ácido (S)-2-(1-(2-(((9H-Fluoreno-9-ilo)metoxi)carbonilamino)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**101**).

[0643]

5

10

15

20

25

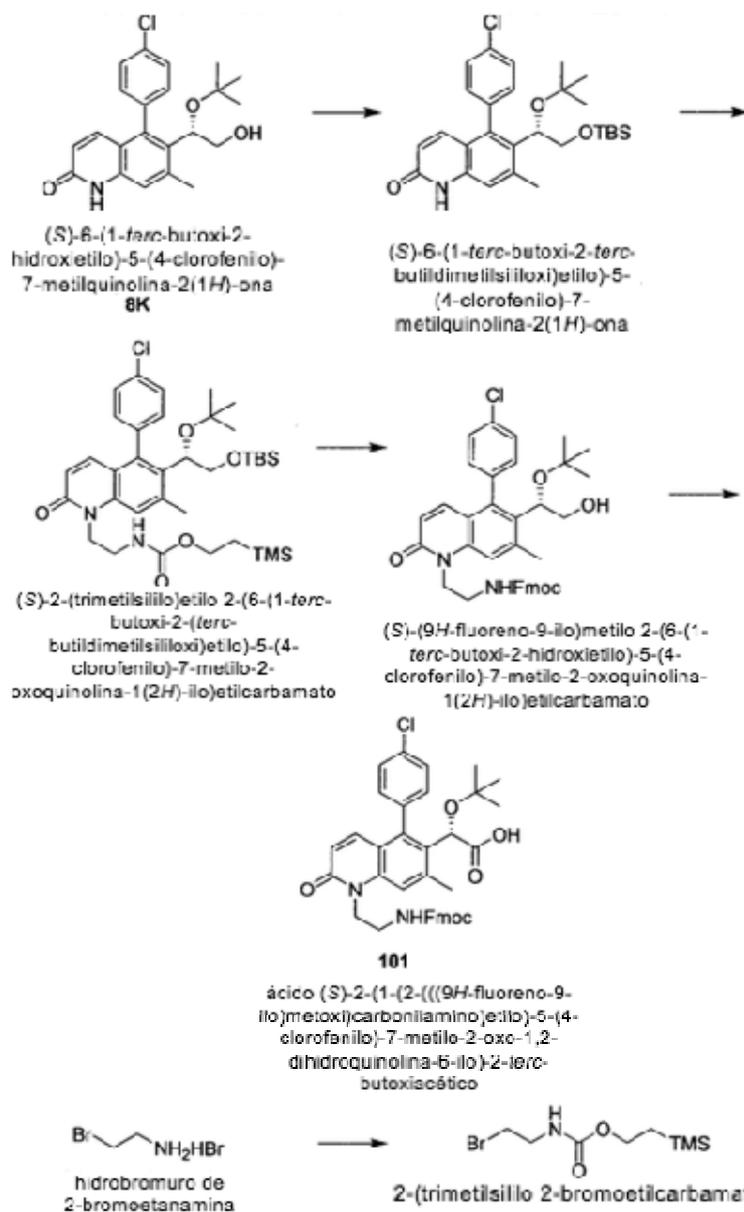
30

35

40

45

50



[0644] La preparación de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona: a una solución de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-hidroxi-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (**8K**) (0,5175 g, 1,34 mmol) en DMF (5,0 mL), se añadió imidazol (0,204 g, 4,02 mmol), seguido de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,243 g, 1,61 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron imidazol adicional (0,2 g) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,30 g) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución al 5% de cloruro de litio (2x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20 a 60% de acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma amarilla (0,500 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₉ClNO₃Si: 501,1; encontrado: 500,3, 502,2.

[0645] La preparación de (S)-2-(trimetilsililo)etilo 2-(6-(1-*tert*-butoxi-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxoquinolina-1(2H)-ilo)etilcarbamato: a una solución de (S)-6-(1-*tert*-butoxi-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilquinolina-2(1H)-ona (0,4061 g, 0,812 mmol) en DMF (8,0 mL) se añadió *tert*-butoxido de potasio (0,137 g, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 2-(trimetilsililo)etilo

2-bromoetilcarbamato (0,327 g, 1,22 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,200 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 2-(trimetilsililo)etilo 2-bromoetilcarbamato (0,5 g) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución al 5% de cloruro de litio (2x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10 a 50% acetato de etilo/hexanos) para dar al producto deseado una espuma amarilla (0,2725 g). También se observó algún producto secundario de alquilación en O.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₅₆ClN₂O₅Si₂: 688,5; encontrado: 687,1, 689,1.

[0646] La preparación de (S)-(9H-fluoreno-9-ilo)metilo 2-(6-(1-*tert*-butoxi-2-hidroxietilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxoquinolina-1(2H)-ilo) etilcarbamato: a una solución de (S)-2-(trimetilsililo)etilo 2-(6-(1-*tert*-butoxi-2-(*tert*-butildimetilo-sililo)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxoquinolina-1(2H)-ilo) etilcarbamato (0,456 g, 0,663 mmol) en THF (6,6 mL) a 0°C se añadió TBAF 1 M en THF (1,99 mL), 1,99 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió 1 M TBAF adicional en THF (1,0 mL, 1,0 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (1,0 mL) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (0,257 g, 0,995 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 30 a 70% de acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma blanca (0,389 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₀ClN₂O₅: 652,2; encontrado: 651,2, 652,2, 653,2.

[0647] La preparación de ácido (S)-2-(1-(2-(((9H-fluoreno-9-ilo)metoxi)carbonilamino)etilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)-2-*tert*-butoxiacético (**101**): a una solución de (S)-(9H-fluoreno-9-ilo)metilo 2-(6-(1-*tert*-butoxi-2-hidroxietilo)-5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-oxoquinolina-1(2H)-ilo)etilcarbamato (0,343 g, 0,529 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (0,449 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se inactivó con solución de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se utiliza en el siguiente paso sin más purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₃₈ClN₂O₅: 650,2; encontrado: 649,1, 650,1.

[0648] A una solución del residuo anterior en acetonitrilo (5,0 mL) y 1 M NaH₂PO₄ tampón 1 (5,0 mL) se añadió 80% de cloruro de sodio (0,44 g, 1,587 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, se diluyó con agua y acetato de etilo. El pH se ajustó a ~ pH5 con solución de 1 N HCl y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 10% metanol/diclorometano) para dar un polvo amarillo (0,1943 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 5 H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 4,36-4,28 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 0,92 (s, 9H).

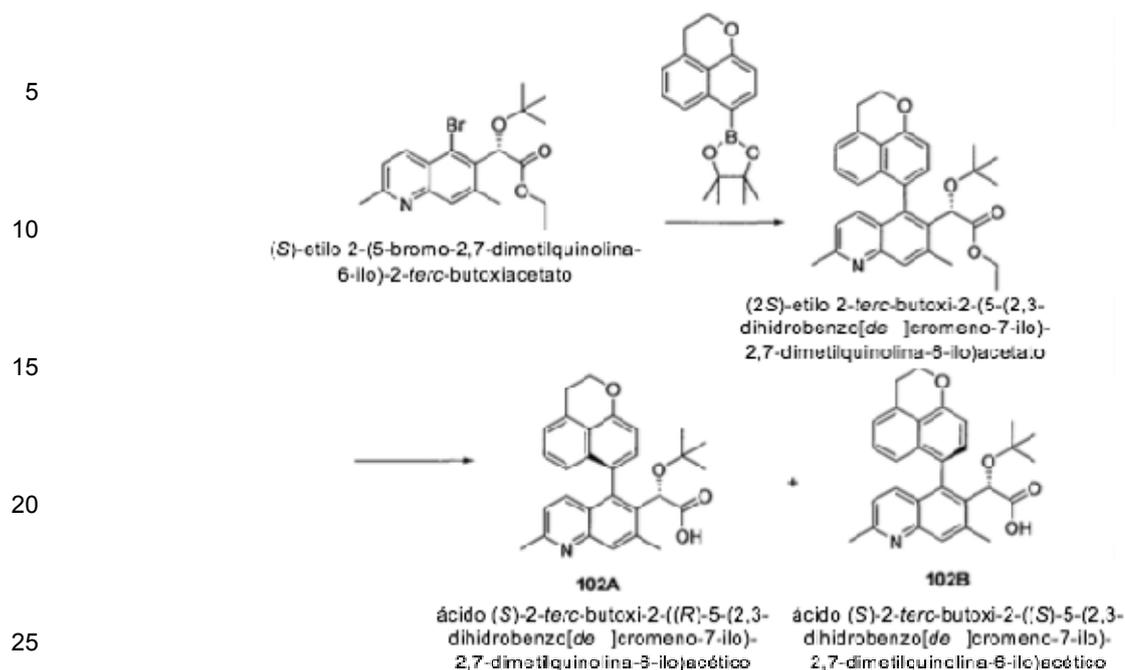
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₃₈ClN₂O₆: 666,2; encontrado: 665,1, 666,1.

[0649] La preparación de 2-(trimetilsililo)etilo 2-bromoetilcarbamato: El cloroformiato de trimetilsililetilo se preparó de acuerdo con Sekine y col., Lett. Org. Chem. 2004, 1, 179-182. A una mezcla de hidrobromuro de 2-bromoetilamina (1,0 g, 4,88 mmol) en THF (20 mL) se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de cloroformiato de trimetilsililetilo bruto (8,8 g, 14,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 0 a 20% acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite incoloro (1,321 g).

¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃Cl) δ: 4,14 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 2H), 0,99-0,92 (m, 2H), -0,008 (s, 9H).

Ejemplo 102: Ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102A**) y ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102B**).

[0650]



[0651] La preparación de ácido (2S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético: En un vial para microondas de 5-10 mL, se disolvió (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (**5H**) (82,4 mg, 0,21 mmol) en 4,0 mL de DMA. A esto se añadió 2-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (110 mg, 0,37 mmol), Pd(PPh₃)₄ (24,2 mg, 0,021 mmol) y 225 µL de 2 M K₂CO₃, el recipiente de reacción sellado y se calentó térmicamente a 80°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó 400% con EtOAc, se lavó con LiCl al 5% (4 x 8 mL), NH₄Cl saturado y salmuera. Después de secarse con sulfato de sodio, los extractos se concentraron *al vacío* y se cromatografiaron sobre gel de sílice usando EtOAc en heptano para dar lugar al producto deseado (42,4 mg, 0,088 mmol). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₄NO₄: 483,6; Encontrado: 484,47, 485,49.

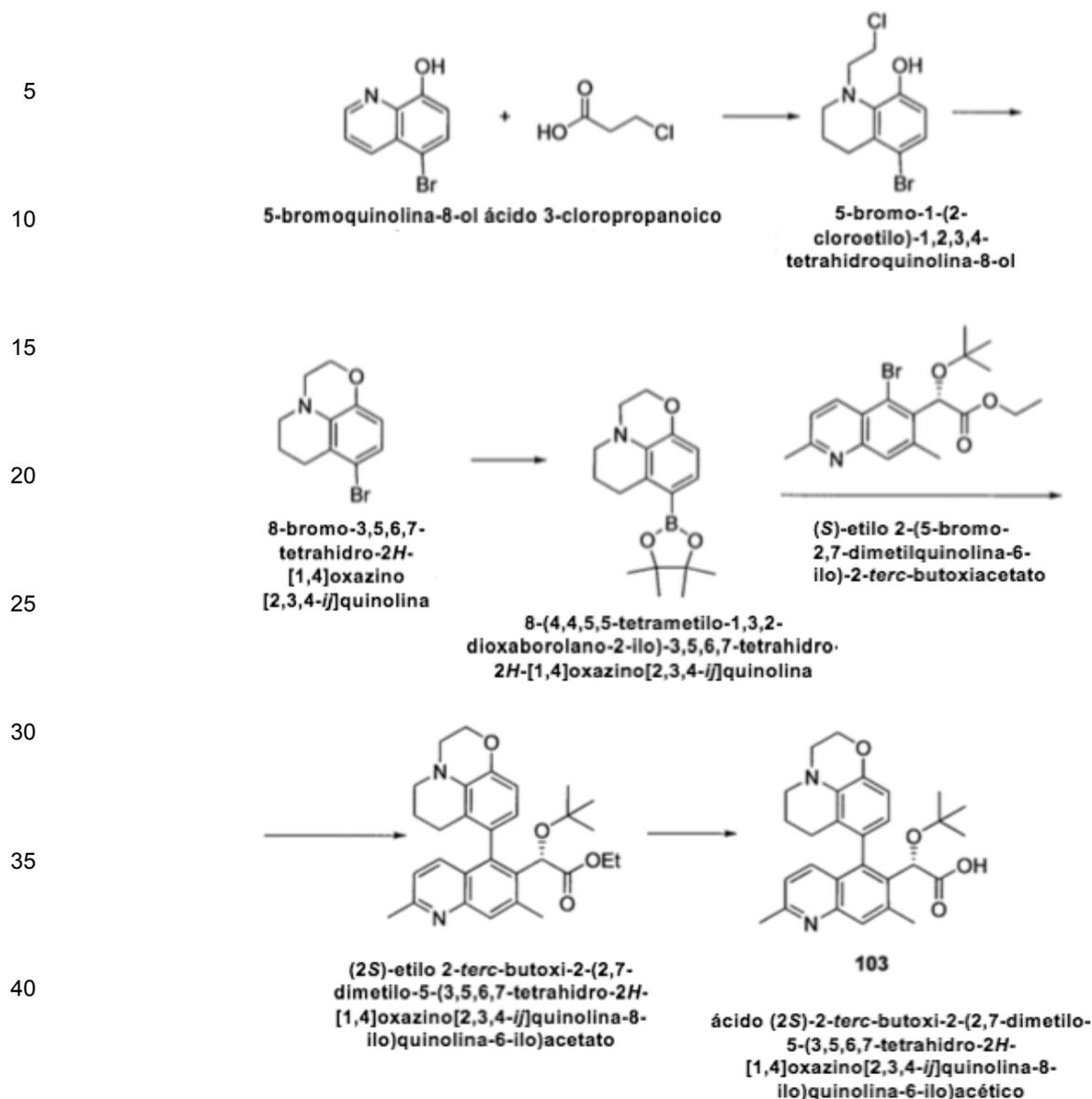
[0652] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102A**) y ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102B**): a una solución de THF-MeOH-H₂O₃: 1:1 (v/v/v) (10 mL) de (2S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acetato (42,4 mg, 0,088 mmol) se añadió LiOH (170 mg, 4,05 mmol) y la reacción permitió agitarse durante la noche a 23°C. La hidrólisis fue incompleta, por lo que se añadió NaOH (~ 200 mg) y la mezcla se agitó durante 90 min adicionales a 23°C. La reacción se diluyó al 400% con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La concentración *a vacío* seguida por purificación PREP HPLC dio lugar a dos mezclas de atropisómeros.

[0653] Se encontró que la primera mezcla de atropisómero de elución era 95:5 (relación determinada por RMN) mezcla de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102A**) como principal constituyente y ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético como la pureza. 1H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD): δ: 8,02 (s, 1H); 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 2H); 70,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 5,20 (s, 1H); 4,55-4,48 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,86 (s, 3H); 1,04 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀NO₄: 456,5; Encontrado: 456,44.

[0654] El otro atropisómero, el ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético (**102B**), se eluyó más tarde y se obtuvo como una mezcla 2,61:1 (proporción determinada por RMN) como el constituyente principal con ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidrobenzo[de]cromeno-7-ilo)-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)acético como impureza. 1H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD): δ: 7,99 (s, 1H); 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,32 (s, 1H); 4,53-4,51 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,82 (s, 3H); 0,73 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₀NO₄: 456,5; Encontrado: 456,44.

Ejemplo 103: Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2,7-dimetilo-5-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-8-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**103**)

[0655]



[0656] La preparación de 5-bromo-1-(2-cloroetilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-8-ol: En un matraz de fondo redondo, ácido 3-cloropropanoico (8,44 g, 89,3 mmol, 20 eq.) A 5-bromoquinolina-8-ol (1 g, 4,46 mmol, 1 eq.) en 15 mL de THF a 0°C. Se añadió NaBH₄ (759 mg, 20 mmol, 4,5 eq.) en porciones en 50 minutos a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró para dar 5-bromo-1-(2-cloroetilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-8-ol crudo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₄BrClNO: 291,58; encontrado: 292,0.

[0657] La preparación de 8-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina: La reacción cruda anterior se disolvió en 20 mL de MeOH. Se añadieron 50 mL de solución acuosa de 2 N NaOH. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 0 a 20%/hexanos) a 8-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina como un sólido pálido (374 mg, 33%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₃BrNO: 255,12; encontrado: 255,41.

[0658] La preparación de 8-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina: en un matraz de fondo redondo se cargó 8-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina (104 mg, 0,409 mmol, 1 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (208 mg, 0,818 mmol, 2 eq.), Pd(dppf) Cl₂(33 mg, 10%) y KOAc (201 mg, 5 eq.) en 3 ml de dioxano. La reacción se calentó a 80°C bajo Ar durante una noche. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se purificó por

cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 0 a 20%/hexanos) a 8-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3), 2-dioxaborolan-2-ilo)-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina como un sólido pálido (146 mg, 100%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₅BNO₃: 302,19; encontrado: 302,2.

5 **[0659]** La preparación de (2S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(2,7-dimetilo-5-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-8-ilo)quinolina-6-ilo)acetato: un vial de proceso de Smith se cargó con (S)-etilo 2-(5-bromo-2,7-dimetilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (52 mg, 0,133 mmol, 1 eq.), 8-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina (48 mg, 0,159 mmol.), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 10%) y se purgó con nitrógeno. Dimetoxietano (1,6 mL) y 2 M K₂CO₃ (0,24 mL, 0,48 mmol) se añadió. La reacción se calentó en baño de aceite a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 20% acetato de etilo/hexanos) para dar (2S)-2-terc-butoxi-2-(2,7-dimetilo-5-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-8-ilo)quinolina-6-ilo)acetato como mezcla de atropisómero (39 mg, 60%). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₇N₂O₄: 489,52 (M+H⁺); Encontrado: 489,3.

15 **[0660]** La preparación de ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2,7-dimetilo-5-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-8-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**103**): una solución de (2S)-etilo-2-terc-butoxi-2-(2,7-dimetilo-5-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-8-ilo)quinolina-6-ilo)acetato (39 mg) y 2 M hidróxido de sodio (0,8 mL) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y etanol (2mL) se calentó a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 5 a 100% de ACN/H₂O + 0,1% TFA). Producto liofilizado para dar un polvo de color naranja (18 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD): δ 8,31, 8,20 (d, d, 1H), 7,92, 7,88 (s, s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,42, 5,37 (s, s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81, 2,78 (s, s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,17, 1,04 (s, s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₃N₂O₄: 461,56 (M+H⁺); Encontrado: 461,3.

Ejemplo 104: Compuestos 104 y 105

30 **[0661]** Los compuestos 104 y 105 se prepararon por métodos similares a los mostrados en los Ejemplos anteriores.

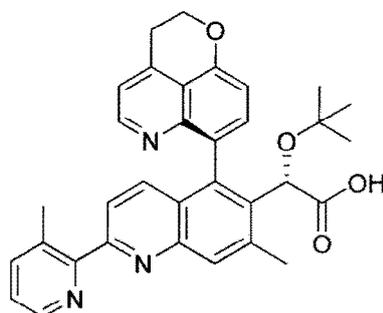
Número de compuesto	Compuesto	MW padre	Masa medida
104		432,35	432,1/434,1
105		454,95	455,6

55 Ejemplo 105: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(3-metilpiridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**106**)

[0662]

60

65

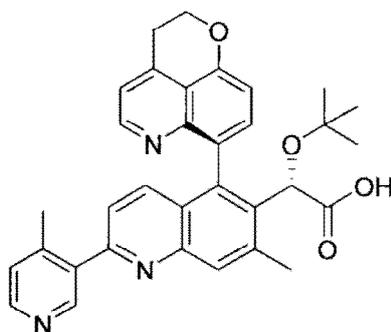
**106**

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(3-metilpiridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0663] Se preparó ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(3-metilpiridina-2-ilo) quinolina-6-ilo)acético (**106**) siguiendo el procedimiento para ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*des*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(piridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo 80, excepto que 2-(dibutilo(pentilo)estannilo)-3-metilpiridina y una cantidad catalítica de yoduro de cobre se añadió a la primera reacción. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₂N₃O₄: 534,23; encontrado: 534,27.

Ejemplo **106**: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(4-metilpiridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**107**)

[0664]

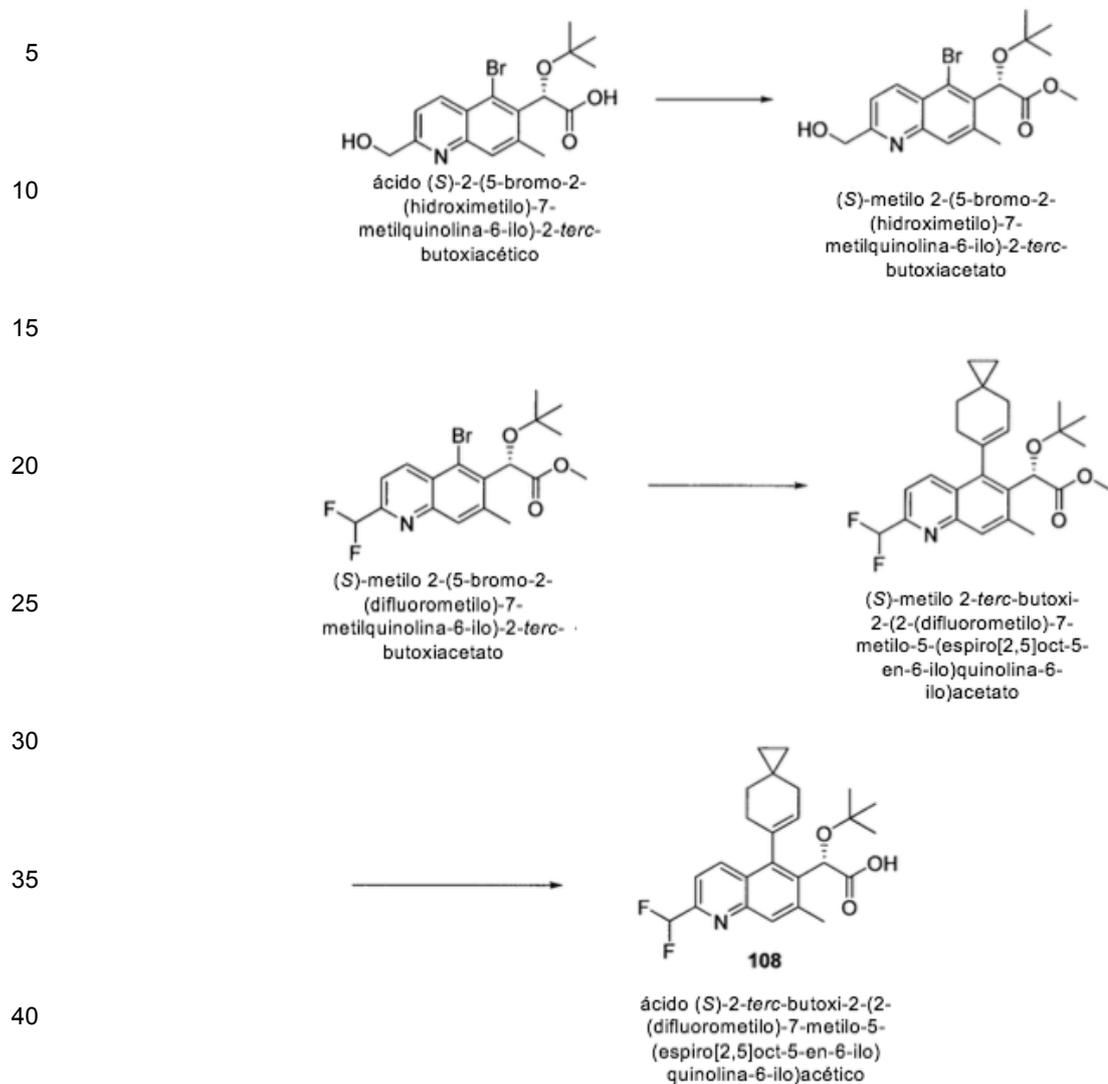
**107**

Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(4-metilpiridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético

[0665] Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(4-metilpiridina-3-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**107**) se preparó de forma similar a ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(3-metilpiridina-2-ilo)quinolina-6-ilo)acético del Ejemplo **105** usando 3-(dibutilo (pentilo)) estannilo)-4-metilpiridina en lugar de 2-(dibutilo(pentilo)estannilo)-3-metilpiridina. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,71 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,63-4,59 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₂N₃O₄: 534,23; encontrado: 534,34.

Ejemplo **107**: Ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(2-(difluorometilo)-7-metilo-5-(espiro[2.5]oct-5-en-6-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**108**)

[0666]



45 **[0667]** La preparación de ácido (S)-2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético: ácido (S)-2-(5-Bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético se aisló como un producto secundario de la reacción que forma (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo))-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacetato del Ejemplo 99. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado C₁₇H₂₁BrNO₄: 382,06; encontrado: 382,72.

50 **[0668]** La preparación de ácido (S)-metilo 2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético: a una solución de ácido (S)-2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético (3,6 g, 9,4 mmol) en diclorometano anhidro y metanol (1:1, 20 mL) se añadió (trimetilsililo)diazometano (2M en hexanos, 5,17 mL, 10,34 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron 2 mL adicionales de (trimetilsililo) diazometano y se agitó durante 2 horas, seguido de 1 mL adicional de (trimetilsililo) diazometano durante 1 hora, luego se añadió 1 mL de (trimetilsililo) diazometano y se dejó durante la noche. Se añadieron 3,5 mL adicionales de (trimetilsililo) diazometano y se agitaron durante 1 hora. La reacción se inactivó con 30 mL de ácido acético y luego se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró a presión reducida y luego se absorbió sobre sílice. La reacción bruta fue purificada por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma amarilla (2,37 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado C₁₈H₂₃BrNO₄: 396,07; encontrado: 396,71.

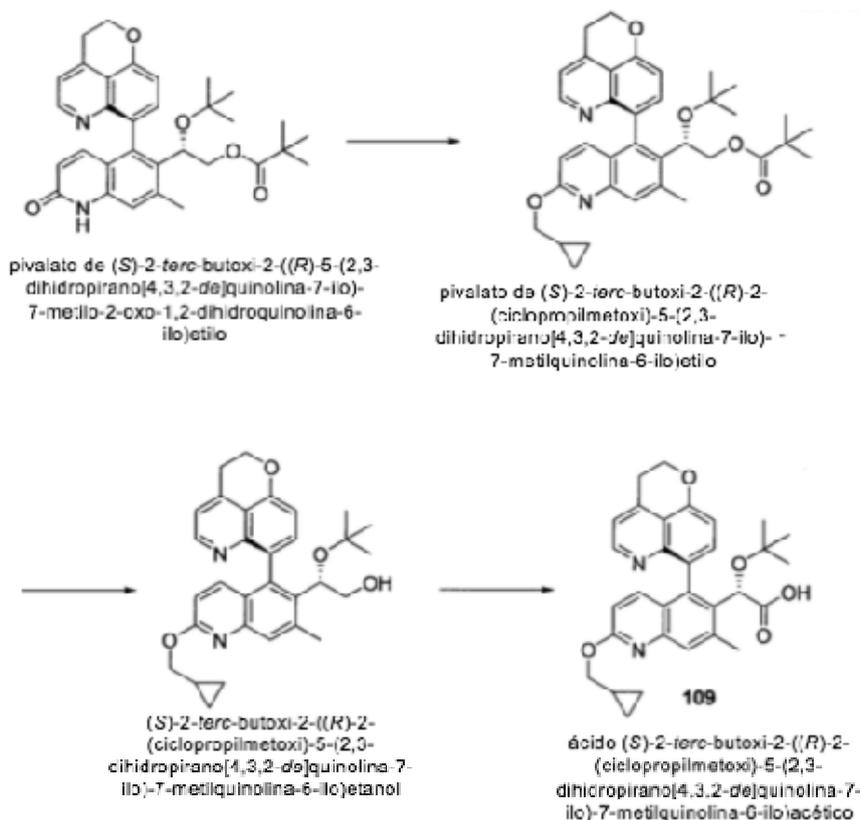
65 **[0669]** La preparación de (S)-metilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacetato: Preparado de manera similar a (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacetato del Ejemplo 99 usando ácido (S)-metilo 2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacético en lugar de (S)-etilo 2-(5-bromo-2-(hidroximetilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-*terc*-butoxiacetato. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado C₁₈H₂₁BrF₂NO₃: 416,06; encontrado: 416,75.

[0670] La preparación de (S)-metilo-2-terc-butoxi-2-(2-(difluorometilo)-7-metilo-5-(espiro[2,5]oct-5-en-6-ilo)quinolina-6-ilo)acetato: a una solución de (S)-metilo 2-(5-bromo-2-(difluorometilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacetato (50 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano y se añadió agua (1 mL y 0,1 mL) 4,4,5,5-tetrametilo-2-(espiro[2,5]oct-5-en-6-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (42 mg, 0,18 mmol), fosfato de potasio (84 mg, 0,36 mmol) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetilfenilo)]paladio(II) cloruro de metilo-*t*-butilo aducto de éter, cloruro de fenetilamina (SPhos) paladio(II) (8,1 mg, 0,012 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 30 minutos y luego se absorbió sobre sílice. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite blanco transparente (44,7 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado C₂₆H₃₂F₂N₃O₃: 444,23; encontrado: 444,54.

[0671] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(2-(difluorometilo)-7-metilo-5-(espiro[2,5]oct-5-en-6-ilo)quinolina-6-ilo)acético (**108**): a una solución de (S)-metilo-2-terc-butoxi-2-(2-(difluorometilo)-7-metilo-5-(espiro[2,5]oct-5-en-6-ilo)quinolina-6-ilo)acetato (44,7 mg, 0,101 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (2:2:1, 2 mL) se añadió hidróxido de litio (12 mg, 0,504 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 95 ACN/H₂O + 0,1% TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo blanco (29,2 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J_{H-F} = 55,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,54 - 0,40 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀F₂N₃O₃: 430,21; encontrado: 430,32.

Ejemplo **108**: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-quinolina-6-ilo)acético (**109**).

[0672]



[0673] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: a una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-ilo)etilo (100 mg, 0,189 mmol) y carbonato de plata (156 mg, 0,567 mmol) en benceno:dicloroetano (1:1, 1 mL) se añadió (bromometilo)ciclopropano (0,037 ml, 0,38 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La reacción bruta se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un aceite marrón (65,8 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₃N₂O₅: 583,31; encontrado: 583,67.

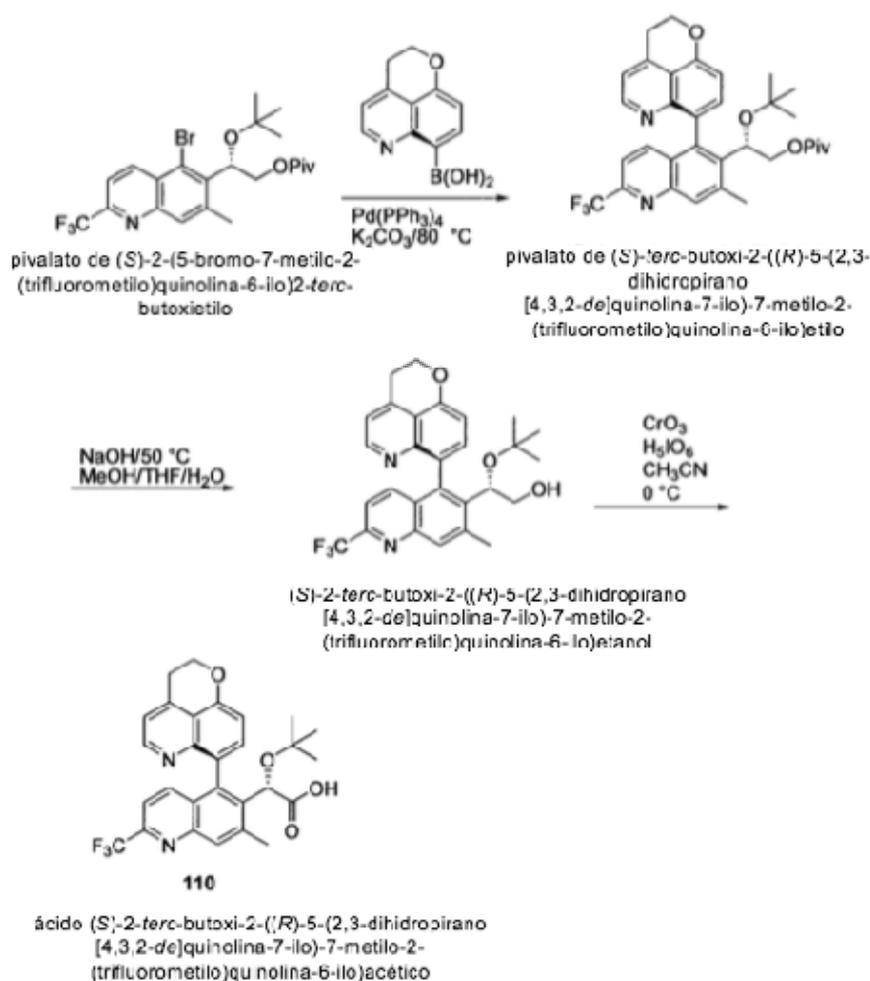
[0674] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: A una solución de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-

dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (65,8 mg, 0,113 mmol) en tetrahidrofurano:metanol (5:1, 3 mL) se añadió hidróxido de sodio 1 M (3 mL) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró y luego se coevaporó 2 veces con acetonitrilo para dar un aceite marrón (55 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₅N₂O₄: 499,25; encontrado: 499,54.

[0675] La preparación de ácido (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**109**): a una solución de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (55 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo húmedo (2mL) se añadió CrO₃/H₅IO₆ (0,4 M, 1,65 ml, 0,662 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se diluyó con metanol. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 65% ACN/H₂O = 0,1% de TFA) y el producto deseado se liofilizó para dar un polvo amarillo (18,1 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,40-0,37 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₃N₂O₅: 513,23; encontrado: 513,31.

Ejemplo 109: Ácido (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (**110**)

[0676]



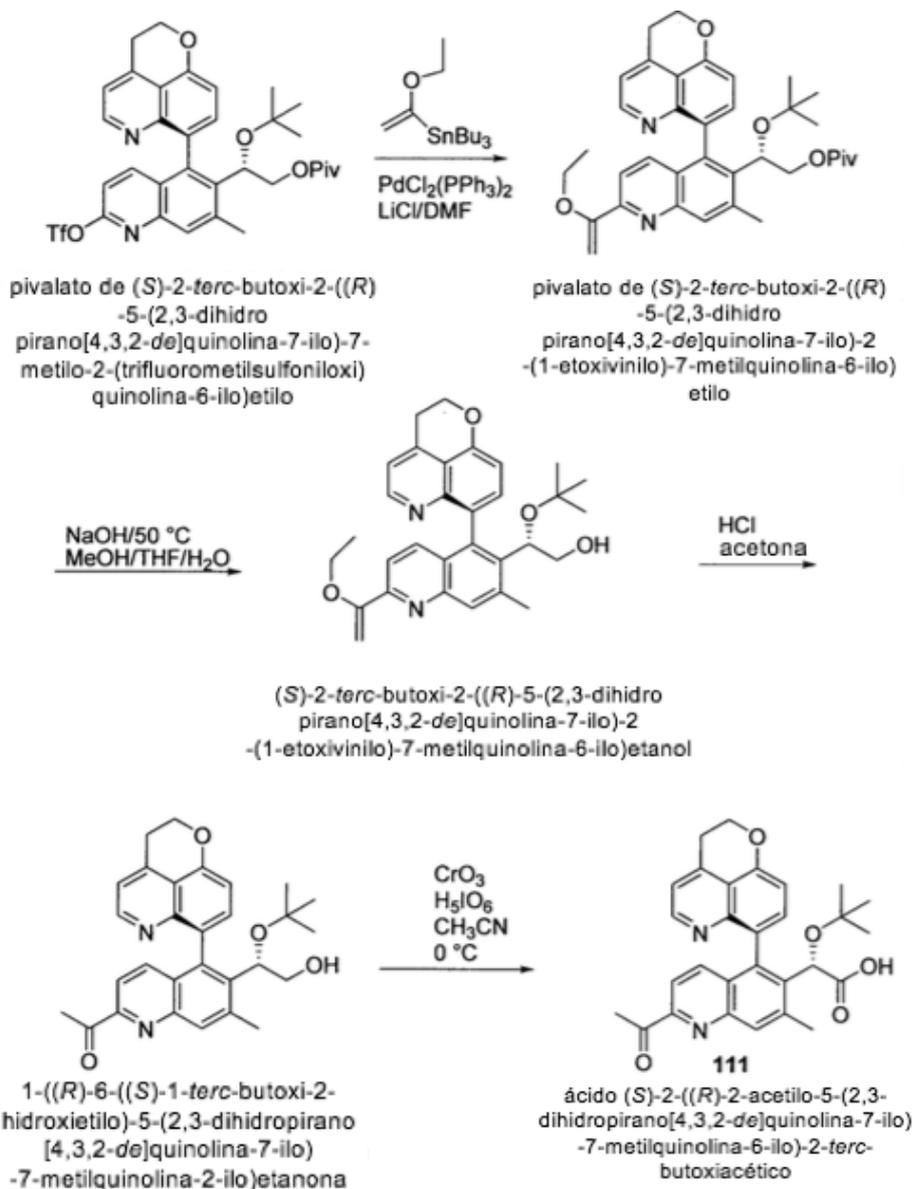
[0677] La preparación de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo: pivalato de (S)-2-*tert*-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (72 mg) se preparó de una manera similar que el compuesto de pivalato de (S)-2-*tert*-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (7H) del ejemplo 7J, excepto que se usa hidrocloreuro de ácido 2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆F₃N₂O₄: 581,2; Encontrado: 581,1.

[0678] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (60 mg) se preparó de una manera similar que el compuesto de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (7I) del ejemplo 7J excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidro-pirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (7H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈F₃ N₂O₃: 497,2; Encontrado: 497,0.

[0679] La preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (**110**): ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (7J) del ejemplo 7J excepto que se usa (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (7I). ¹H-RMN 400 MHz, (CD₃OD) δ 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₆F₃ N₂O₄: 511,20; Encontrado: 511,10.

Ejemplo 110: Ácido (S)-2-((R)-2-Acetilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**111**)

[0680]



[0681] La preparación de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-ethoxivinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]) pivalato de quinolina-7-ilo)-2-(1-etoxivinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo (46 mg) se preparó de una manera similar a 5-bromo-7-metilo-6-vinilquinolina (8E) del ejemplo 8L excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilo-2-(trifluorometilsulfonyloxi)quinolina-6-ilo)etilo y tributilo(1-etoxivinilo)estannano en lugar de trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilquinolina-6-ilo y tributilo(vinilo)estannano (8D). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₃N₂O₅: 583,30; Encontrado: 583,30.

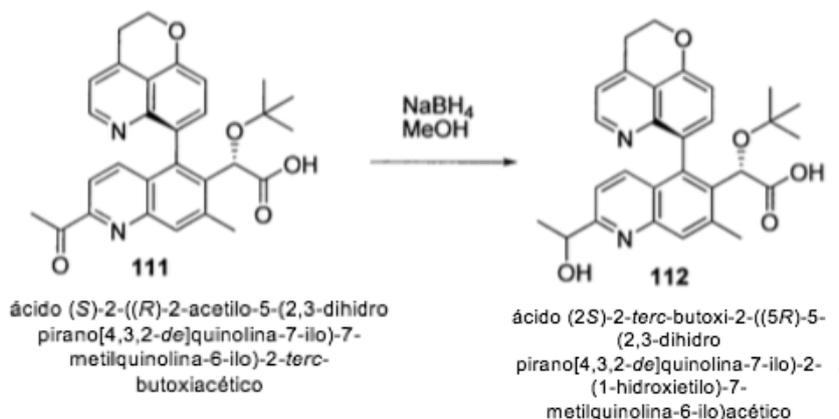
[0682] La preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-etoxivinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-etoxi-vinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (16 mg) se preparó de manera similar que el compuesto de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (7I) del ejemplo 7J, excepto que se usa pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-etoxi-vinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etilo en lugar de pivalato de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etilo (7H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₅N₂O₄: 499,31; Encontrado: 499,30.

[0683] La preparación de 1-((R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-2-ilo)etanona: (S)-2-terc-Butoxi-2-((R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-etoxivinilo)-7-metilquinolina-6-ilo)etanol (16 mg) se disolvió en acetona (1,6 mL), y se añadió ácido clorhídrico acuoso (2N, 0,16 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con diclorometano. La solución orgánica se mezcló con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y purificación con cromatografía de flujo instantáneo (gel de sílice, hexano/EtOAc) dio 1-((R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-2-ilo)etanona (15 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₁N₂O₄: 471,2; Encontrado: 471,1.

[0684] La preparación de ácido (S)-2-((R)-2-acetilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (**111**): ácido (S)-2-((R)-2-acetilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (7,2 mg) se preparó de manera similar al compuesto de ácido (S)-2-terc-Butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)acético (7J) del ejemplo 7J excepto que se usa 1-((R)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-hidroxi-etilo)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-2-ilo)etanona en lugar de (S)-2-terc-butoxi-2-(5-(4-clorofenilo)-7-metilo-2-(trifluorometilo)quinolina-6-ilo)etanol (7I). ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 3H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉N₂O₅: 485,2; Encontrado: 485,1; LCMS-ESI⁺ (*m/z*):[MH]⁺ calculado para C₂₉H₂₇N₂O₅: 483,2; Encontrado: 483,2.

Ejemplo 111: Ácido (2S)-2-terc-Butoxi-2-((5R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-hidroxi-etilo))-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**112**)

[0685]



[0686] La preparación de ácido (2S)-2-terc-Butoxi-2-((5R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-hidroxi-etilo))-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**112**): a la solución de ácido (S)-2-((R)-2-acetilo-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-7-metilquinolina-6-ilo)-2-terc-butoxiacético (4,4 mg) en metanol (0,2 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (1 mg). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante una hora. La mezcla se inactivó con agua, y el metanol se eliminó a presión reducida. La filtración y purificación por HPLC de fase inversa (TFA al 0,1% TFA/CH₃CN al 0,1%/H₂O) dio ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-((5R)-5-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolina-7-ilo)-2-(1-hidroxi-etilo))-7-metilquinolina-6-ilo)acético (**112**) (0,5 mg). ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25

(s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,60 (m, 3H), 0,92 (s, 9H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₁N₂O₅: 487,2; Encontrado: 487,2.

5 **Ejemplo 112.** Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ("Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

[0687]

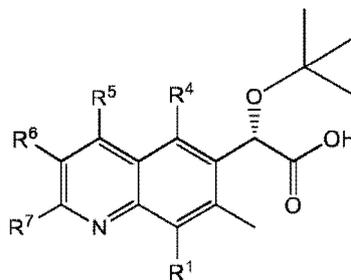
10	(i) Tableta 1	mg/tableta	
	Compuesto X =	100,0	
	Lactosa	77,5	
	Povidona	15,0	
	Sodio de croscarmelosa	12,0	
15	Celulosa microcristalina	92,5	
	Estearato de magnesio	<u>3,0</u>	
		300,0	
20	(ii) Tableta 2	mg/tableta	
	Compuesto X =	20,0	
	Celulosa microcristalina	410,0	
	Almidón	50,0	
	Glicolato de almidón sódico	15,0	
25	Estearato de magnesio	<u>5,0</u>	
		500,0	
30	(iii) Cápsula	mg/tableta	
	Compuesto X =	10,0	
	Dióxido de silicio coloidal	1,5	
	Lactosa	465,5	
	Almidón pregelatinizado	120,0	
	Estearato de magnesio	<u>3,0</u>	
		600,0	
35	(iv) Inyección 1 (1 mg/mL)	mg/mL	
	Compuesto X = (forma de ácido libre)	1,0	
	Fosfato sódico dibásico	12,0	
	Fosfato sódico monobásico	0,7	
	Cloruro sódico	4,5	
40	1,0 N Solución de hidróxido sódico (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.	
	Agua para inyección	q.s. ad 1 mL	
45	(v) Inyección 2 (10 mg/mL)	mg/ml	
	Compuesto X = (forma de ácido libre)	10,0	
	Fosfato de sodio monobásico	0,3	
	Fosfato de sodio dibásico	1,1	
	Polietilenglicol 400	200,0	
50	01 N Solución de hidróxido de sodio (ajuste del pH a 7,0-7,5)	q.s.	
	Agua para inyección	q.s. ad 1 mL	
55	(vi) Aerosol	mg/can	
	Compuesto X =	20,0	
	Acido oleico	10,0	
	Tricloromonofluorometano	5.000,0	
	Diclorodifluorometano	10.000,0	
60	Diclorotetrafluoroethane	mg/can	5.000,0

[0688] Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

65 **[0689]** La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones sin dejar de estar dentro del alcance de la invención.

Reivindicaciones

1. Un Compuesto de fórmula Ih:



Ih

donde:

R¹ es R^{1a} o R^{1b};
 R⁴ es R^{4a} o R^{4b};
 R⁵ es R^{5a} o R^{5b};
 R⁶ es R^{6a} o R^{6b};
 R⁷ es R^{7a} o R^{7b};
 R^{1a} se selecciona de:

- a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
 b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
 c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰; R^{1b} se selecciona de:

- a) -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halo- carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y -X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y

opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , y en donde cualquier $-X(C_2-C_6)$ alqueno, $-X(C_2-C_6)$ alquino y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo, está sustituido con uno o más grupos Z^4 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

5 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, $-X$ arilo, $-X$ heteroarilo y $-X$ heterociclo, en donde cualquier heteroarilo de arilo y heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z^5 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

f) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno, y (C_2-C_6) alquino, en donde (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

10 g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(O)-NR_eR_f$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2NR_eR_f$, en donde cada (C_1-C_6) alquilo, como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

15 R^{4a} se selecciona de arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo de R^{4a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, haloalquilo (C_1-C_6) , cicloalquilo (C_3-C_7) , $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-SH$, $-S$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (C_1-C_6) alquilo y $-N$ (C_1-C_6) alquilo $_2$, en donde (C_1-C_6) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-O$ (C_1-C_6) alquilo, ciano y oxo; R^{4b} se selecciona de:

20 a) (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino, en donde (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ;

b) (C_3-C_{14}) carbociclo, en donde (C_3-C_{14}) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo (C_3-C_7) o heterociclo;

25 c) espiro-heterociclo y heterociclo puenteado, donde espiro-heterociclo y heterociclo puenteado están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 , y en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C_3-C_7) carbociclo o heterociclo;

30 d) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado, en donde arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z^7 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

R^{5a} se selecciona de:

35 a) halo, nitro y ciano;

b) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} , en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^{11} ; y

40 c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en donde cada R^9 se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) cicloalquilo, y cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^{5b} se selecciona de:

50 a) $-(C_1-C_6)$ alquilo- O (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- S (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)$ (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_6) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2 (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O$ (C_3-C_7) carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-arilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquino-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquino-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo- Z^1 y $-halo$ (C_1-C_6) alquilo- Z^3 , en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_3-C_7)$ halo-carbociclo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

60 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un (C_3-C_7) carbociclo o heterociclo, en donde el (C_3-C_7) carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

65 c) (C_1-C_6) alquilo, en donde (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

d) $-X$ (C_1-C_6) alquilo, $-X$ (C_1-C_6) haloalquilo, $-X$ (C_2-C_6) alqueno, $-X$ (C_2-C_6) alquino y $-X$ (C_3-C_7) carbociclo, en

donde cualquier $X(C_1-C_6)$ alquilo y $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z^3 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 y en donde cualquier $-X(C_2-C_6)$ alquenilo, $-X(C_2-C_6)$ alquinilo y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo está sustituido independientemente con uno o más grupos Z^4 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

5 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z^5 y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ;

10 f) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alquenilo, y (C_2-C_6) alquinilo, en donde (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alquenilo y (C_2-C_6) alquinilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquiloC(O)- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo-OC(O)- NR_eR_f y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2NR_eR_f$, en donde cualquier alquilo (C_1-C_6) , como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

15 R^{6a} se selecciona de:

a) H, halo, alquilo (C_1-C_6) alquilo, y (C_1-C_6) haloalquilo;

b) (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;

20 c) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-OR^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- OR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- SR^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- $S(O)-R^{11}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- SO_2-R^{11} , en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y

25 d) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-OC(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo-OC(=O)- $N(R^9)R^{10}$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en donde cada R^9 se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_7) cicloalquilo, y cada R^{10} se selecciona independientemente de R^{11} , $-(C_1-C_6)$ alquilo- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

30 y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{6a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{10} ; R^{6b} se selecciona de:

35 a) $-(C_1-C_6)$ alquilo-O- (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S- (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo-S(O)- (C_1-C_6) alquilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2-(C_1-C_6)$ cicloalquilo (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo- (C_1-C_6) haloalquilo, $-halo(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2Oarilo$, $-(C_2-C_6)$ alquenilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo-heterociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo- (C_3-C_7) carbociclo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-arilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-heteroarilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo-heterociclo, $-(C_3-C_7)$ carbociclo- Z^1 y $-halo(C_1-C_6)$ alquilo- Z^3 , en donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, cualquiera de los dos solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

40 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puentado, en donde cualquier carbociclo espiro-bicíclico carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puentado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , en donde dos grupos Z^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

45 c) (C_1-C_6) alquilo, en donde (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

50 d) $-X(C_1-C_6)$ alquilo, $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-X(C_2-C_6)$ alquenilo, $-X(C_2-C_6)$ alquinilo y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo, en donde cualquier $-X(C_1-C_6)$ alquilo y $-X(C_1-C_6)$ haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z^3 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 , y en donde cualquier $-X(C_2-C_6)$ alquenilo, $-X(C_2-C_6)$ alquinilo y $-X(C_3-C_7)$ carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z^4 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

55 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z^5 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

f) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alquenilo, y (C_2-C_6) alquinilo, en donde (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alquenilo y (C_2-C_6) alquinilo están cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

60 g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquiloC(O)- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ alquilo-OC(O)- NR_eR_f y $-(C_1-C_6)$ alquilo- $SO_2NR_eR_f$ donde cualquier (C_1-C_6) alquilo, como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

R^{7a} se selecciona de:

65 a) H, halo, alquilo (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) haloalquilo;

b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo;
 c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo C(=O)-R¹¹,
 -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆)
 alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆)
 alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo; y
 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-
 C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se
 selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona
 independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en
 donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino,
 (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

y en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo de R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 Z¹⁰; R^{7b} se selecciona de:

a) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-
 Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆)
 alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-
 (C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-
 C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-
 (C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇)
 halocarbo-ciclo, -NR_aSO₂NR_bR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇)
 carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆)
 alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo,
 -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ y halo (C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇)
 carbociclo, (C₃-C₇) halo- carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, ya sea
 solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 b) carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado, en donde
 cualquier carbociclo espiro-bicíclico carbociclo bicíclico fusionado y carbociclo bicíclico puenteado está
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ juntos con el átomo o átomos a
 los que están unidos forman opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo, en donde el (C₃-C₇)
 carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
 c) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos Z¹;
 d) -X(C₁-C₆) alquilo, -X(C₁-C₆) haloalquilo, -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en
 donde cualquier -X(C₁-C₆) alquilo y -X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde cualquier -X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆)
 alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o
 más grupos Z¹;
 e) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y
 heterociclo, solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos Z¹;
 f) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo,
 (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
 g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-
 C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cada (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos Z¹;

o cualquiera de R^{5a} y R^{6a} o R^{6a} y R^{7a}, junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6
 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el carbociclo de 5 o 6 miembros o heterociclo de 4,
 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -
 O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;

o cualquiera de R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6
 miembros o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el carbociclo de 5 o 6 miembros o el heterociclo de
 4, 5, 6 o 7 miembros están independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ o Z⁸, en donde cuando dos
 grupos Z⁷ están en el mismo átomo, los dos grupos Z⁷ junto con el átomo que están unidos forman
 opcionalmente un (C₃-C₇) carbociclo o heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;

X se selecciona independientemente de O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆) alquiloO-, -(C₁-C₆)
 alquiloC(O)-, -(C₁-C₆) alquiloC(O)O-, -(C₁-C₆) alquiloS-, -(C₁-C₆) alquiloS(O)- y -(C₁-C₆) alquiloSO₂;

cada Z¹ se selecciona independientemente de halo, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₁-C₆) alquilo, -(C₂-C₆)
 alqueno, -(C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbo-ciclo, -arilo, heteroarilo,
 heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₂-C₆) alqueno, -O(C₂-C₆) alquino, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇)
 carbociclo, -O(C₃-C₇) halo- carbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₂-C₆) alqueno,
 -S(C₂-C₆) alquino, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbo-ciclo, -arilo, -heteroarilo, -

- heterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alqueno, -S(O)(C₂-C₆) alquino, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O) arilo, -S(O) carbociclo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₂-C₆) alqueno, -SO₂(C₂-C₆) alquino, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_a, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquiera (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, halocarbociclo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z¹, solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
- cada Z² se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, espiro-heterociclo, heterociclo puenteado, carbociclo espiro-bicíclico, carbociclo bicíclico puenteado, NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z³ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, (C₃-C₇) carbociclo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₃-C₇) carbociclo, -arilo, -heteroquilo, -heteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -arilo, -Sheterociclo, -heteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_a, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -(C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -halo(C₁-C₆) alquilo, -NO₂, -CN, -OH, oxo, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, (C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheterociclo, -Sheteroarilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -S(O) heteroarilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, SO₂ arilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_a, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁵ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -NR_aSO₂(C₁-C₆) alquilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alqueno, -NR_aSO₂(C₂-C₆) alquino, -NR_aSO₂(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heterociclo, -NR_aC(O)alquilo, -NR_aC(O)alqueno, -NR_aC(O)alquino, -NR_aC(O)(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aC(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aC(O)arilo, -NR_aC(O)heteroarilo, -NR_aC(O)heterociclo, NR_aC(O)NR_cR_d y NR_aC(O)O_b;
- cada Z⁶ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aR_a, NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -(C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₁-C₆) alquilo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) halo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂ haloalquilo (C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂ arilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂ heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;
- cada Z⁷ se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -(C₂-C₆) alqueno-Z¹², -(C₂-C₆) alquino-OH, -(C₂-C₆) alquino-OH, -(C₁-C₆) haloalquilo-Z¹², -(C₁-C₆) haloalquilo-OH, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹², -(C₃-C₇) carbociclo-OH, (C₃-C₇) halocarbociclo, -(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, arilo, heteroarilo, heterociclo, -O(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -O(C₂-C₆) alqueno, -O(C₂-C₆) alquino, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -O(C₁-C₆) alquiloNR_cR_a, -O(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -O(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo-Z¹², -S(C₂-C₆) alqueno, -S(C₂-C₆) alquino, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -S(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alqueno, -S(O)(C₂-C₆) alquino, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -S(O)(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₂-C₆) alqueno, -SO₂(C₂-C₆) alquino, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_cR_d, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_aC(O)R_a, -SO₂(C₁-C₆) alquiloNR_aSO₂R_a, -SO₂NR_cR_d, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de Z⁷, solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, heteroarilo, heterociclo, -heteroarilo, -heterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;
- cada Z⁸ se selecciona independientemente de -NO₂ y -CN;
- cada Z⁹ se selecciona independientemente de -(C₁-C₆) alquilo y -O(C₁-C₆) alquilo; cada Z¹⁰ se selecciona independientemente de:
- i) halo, oxo, tioxo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) alquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -SO(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -

NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂;

ii) (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-(C₁-C₆) haloalquilo, o -O-(C₁-C₆) alquilo; y arilo, heterociclo y heteroarilo, cuyo arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆) o COOH;

5 cada Z¹¹ se selecciona independientemente de Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄) alquilo, -C(=O)-N((C₁-C₄) alquilo)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)heterociclo y -C(=O)heteroarilo;

10 cada Z¹² se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, tioxo, arilo, heterociclo, heteroarilo, (C₃-C₇) halocarbociclo, (C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -Ohalo (C₃-C₇) carbociclo, -Oarilo, -Oheterociclo, -Oheteroarilo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O) heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂ heteroarilo, -NR_aR_a, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo;

15 -Ciclociclo -S(C₃-C₇), carbociclo-Shalo (C₃-C₇), -arilo, -Sheterociclo, -heteroarilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O) carbociclo halo (C₃-C₇), -S(O) arilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo,

20 cada Z¹³ se selecciona independientemente de -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₁-C₆) alquilo, -O(C₂-C₆) alqueno, -O(C₂-C₆) alquino, -O(C₁-C₆) haloalquilo, -O(C₃-C₇) carbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆) alquilo, -S(C₂-C₆) alqueno, -S(C₂-C₆) alquino, -S(C₁-C₆) haloalquilo, -S(C₃-C₇) carbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆) alquilo, -S(O)(C₂-C₆) alqueno, -S(O)(C₂-C₆) alquino, -S(O)(C₁-C₆) haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇) carbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halo-carbociclo, -S(O) arilo, -S(O) heteroarilo, -S(O) heterociclo, -SO₂(C₁-C₆) alquilo, -SO₂(C₂-C₆) alqueno, -SO₂(C₂-C₆) alquino, -SO₂(C₁-C₆) haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇) carbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂ arilo, -SO₂ heteroarilo, -SO₂ heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aCarbociclo SO₂O(C₃-C₇), -NR_aO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) halocarbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de Z¹³, solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -heteroarilo, -heterociclo, -heteroarilo, -Oheterociclo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;

25 cada Z¹⁴ se selecciona independientemente de -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -O(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(C₃-C₇) halocarbociclo, -S(O)(C₃-C₇) halocarbociclo, -SO₂(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂Oarilo y -OS(O)₂R_a, en donde cualquier -(C₃-C₇) halocarbociclo de Z¹⁴, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -heteroarilo, -heterociclo, -heteroarilo, -Oheterociclo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclo, o -S(O)₂NR_cR_d;

30 cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆) alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆) alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_a, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, OH y ciano;

35 cada R_b es independientemente (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆) alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆) alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_b, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, OH y ciano;

40 R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) carbociclo, arilo, arilalquilo (C₁-C₆) alquilo, heterociclo, heteroarilo y heteroarilo(C₁-C₆) alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, carbociclo (C₃-C₇), heterociclo, arilo y heteroarilo de R_c o R_d, solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH y ciano; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en donde cualquier heterociclo de R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

45 cada R_e se selecciona independientemente de -OR_a, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇ carbociclo), en donde (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más Z¹, (C₂-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde cualquiera (C₂-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino está opcionalmente sustituido con uno o más Z¹; y arilo, heterociclo y heteroarilo en los que arilo, heterociclo y heteroarilo están sustituidos con uno o más Z⁵;

50 cada R_f se selecciona independientemente de -R_g, -OR_a, -(C₁-C₆) alquilo-Z⁶, -SO₂R_g, -C(O)R_g, C(O)OR_g y -C(O)NR_eR_g; y

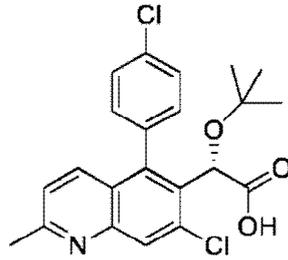
55 cada R_g se selecciona independientemente de H, -OR_a, (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

60 o una sal del mismo; o un compuesto de la fórmula:

65

5

10

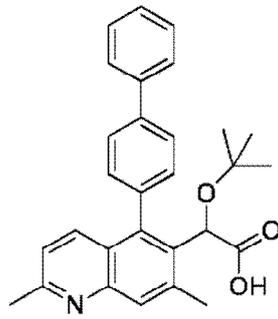


15

o una sal del mismo; o
un compuesto de la fórmula:

20

25

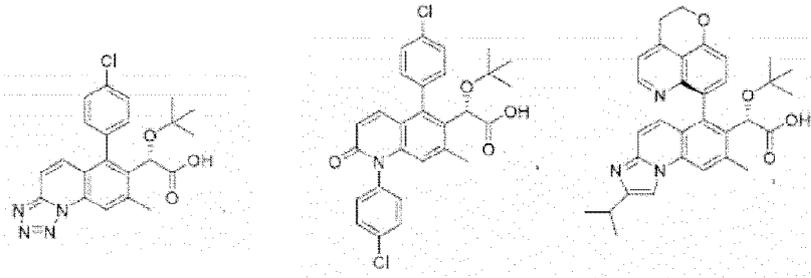


30

o una sal del mismo; o
un compuesto seleccionado de:

35

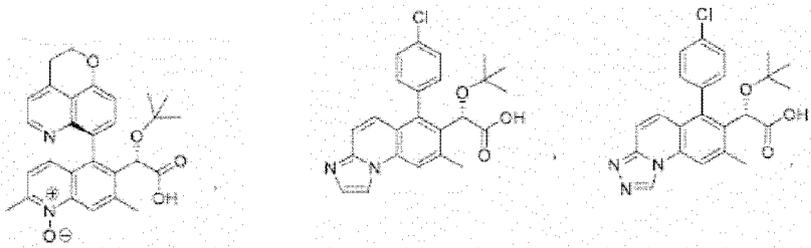
40



45

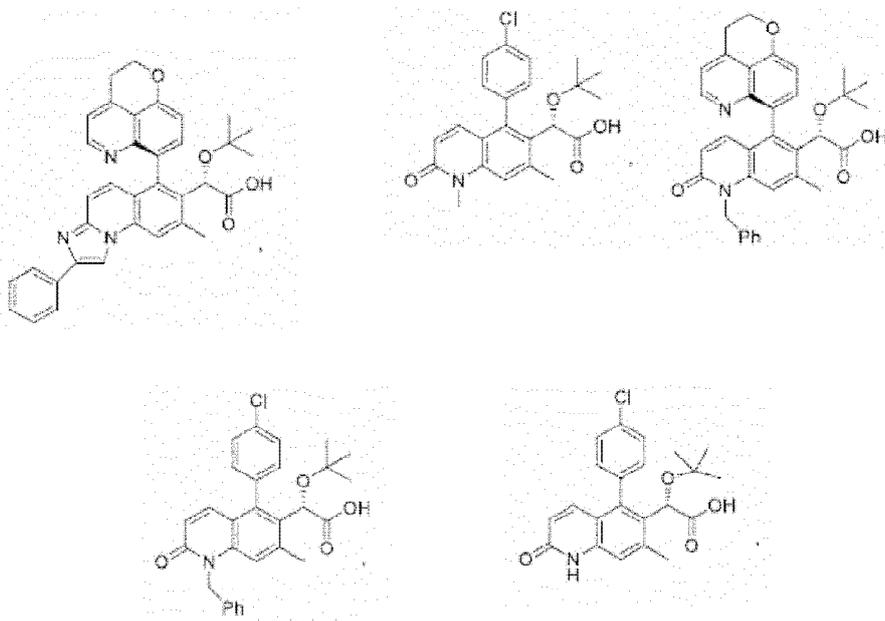
50

55



60

65



y sus sales;

donde el alquilo es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios o es un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original;

en donde alqueno es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de saturación que es un doble enlace carbono-carbono sp^2 ;

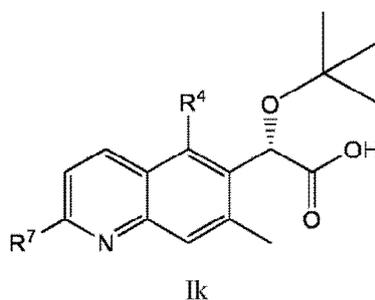
en donde alquino es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de saturación que es un enlace triple carbono-carbono sp .

2. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R^1 es H.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en la que R^6 es H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^5 es H o (C_1-C_6) alquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ik



o una sal del mismo

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^4 se selecciona de:

a) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6)

alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo;

b) (C₃-C₁₄) carbociclo, en donde (C₃-C₁₄) carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, en donde dos grupos Z¹ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman opcionalmente un carbociclo (C₃-C₇) o heterociclo; y

c) arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puente, en donde arilo, heteroarilo, espiroheterociclo, heterociclo fusionado y heterociclo puenteado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁴ se selecciona de:

a) arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

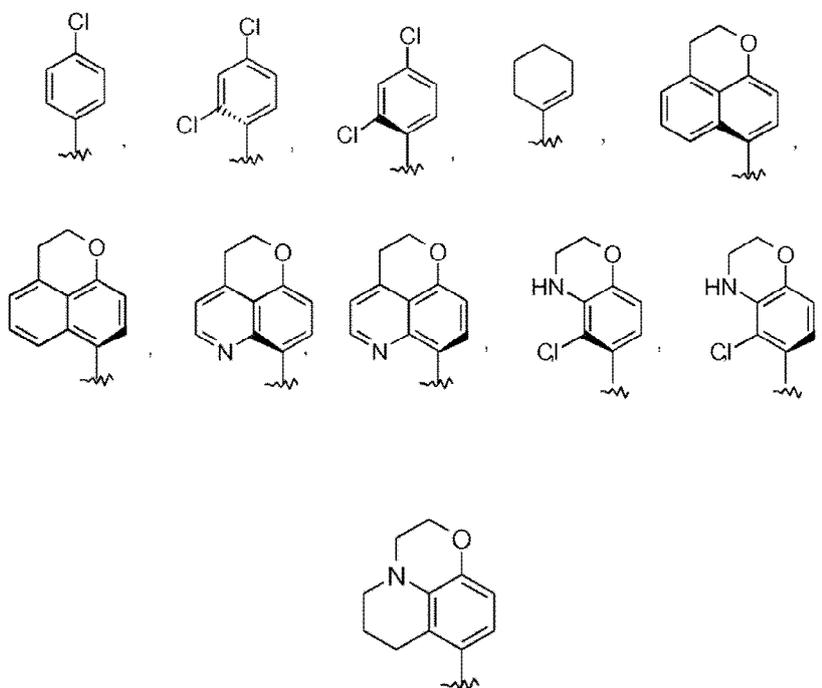
b) arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado, en donde arilo, heteroarilo y heterociclo fusionado están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁴ se selecciona de:

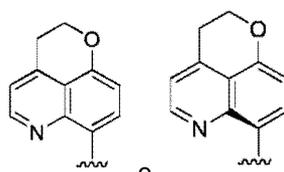
a) heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de halo, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, -OH, -O(C₁-C₆) alquilo, -SH, -S(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆) alquilo y -N((C₁-C₆) alquilo)₂, en donde (C₁-C₆) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O(C₁-C₆) alquilo, ciano u oxo; y

b) heterociclo fusionado, en donde heterociclo fusionado está sustituido con uno o más grupos Z⁷ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁴ es:



10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁴ es:



11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la que R⁷ se selecciona de:

- a) H, halo, alquilo (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- 5 b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, nitro, ciano, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- c) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-SR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 10 d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-OC(=O)-N(R⁹)R¹⁰ y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se forma independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ es de forma independiente seleccionada de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 15 e) -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -S(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -SO₂-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-Z¹⁴, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-C(O)-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-Z¹³, -(C₁-C₆) alquilo-O-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-S(O)-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₁-C₆) alquilo-SO₂-(C₁-C₆) alquilo-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₂-C₆) alquino-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) halocarbociclo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇) carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -(C₂-C₆) alqueno-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alqueno-arilo, -(C₂-C₆) alqueno-heteroarilo, -(C₂-C₆) alqueno-heterociclo, -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo, -(C₂-C₆) alquino-arilo, -(C₂-C₆) alquino-heteroarilo, -(C₂-C₆) alquino-heterociclo, -(C₃-C₇) carbociclo-Z¹ o -halo(C₁-C₆) alquilo-Z³, en donde cualquier (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, arilo, heterociclo y heteroarilo, solo o como un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 20 f) -X(C₁-C₆) alquilo, X(C₁-C₆) haloalquilo, X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo, en la que cualquier X(C₁-C₆) alquilo y X(C₁-C₆) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en la que cualquier X(C₂-C₆) alqueno, -X(C₂-C₆) alquino y -X(C₃-C₇) carbociclo está sustituido con uno o más grupos Z⁴ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 25 g) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 30 h) arilo, heteroarilo, heterociclo, -Xarilo, -Xheteroarilo y -Xheterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo, ya sea solo o como parte de un grupo, está sustituido con uno o más grupos Z⁵ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 35 i) (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino, en donde (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₂-C₆) alqueno y (C₂-C₆) alquino están cada uno sustituido con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y
- 40 j) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquiloC(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆) alquilo-OC(O)-NR_eR_f y -(C₁-C₆) alquilo-SO₂NR_eR_f, en donde cada alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la que R⁷ se selecciona de:

- a) H, (C₁-C₆) alquilo y (C₁-C₆) haloalquilo;
- 50 b) (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- c) -C(=O)-OR¹¹, -OR¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹ y -(C₁-C₆) alquilo-OR¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰; d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆) alquilo-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo y (C₃-C₇) cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆) alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier arilo, heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹⁰;
- 55 e) -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo, en donde cualquier -(C₂-C₆) alquino-(C₃-C₇) carbociclo y -(C₂-C₆) alquino-arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- 60 f) -X(C₁-C₆) alquilo, en donde -X(C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z³ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹, y en donde X es O;
- 65 g) (C₁-C₆) alquilo, en donde (C₁-C₆) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z² y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;
- h) arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo está sustituido con uno o más

grupos Z^5 y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ;

i) (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino, en donde cualquier (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_7) carbociclo, (C_2-C_6) alqueno y (C_2-C_6) alquino está sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

5 j) $-NR_eR_f - C(O)NR_eR_f$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f , donde $-(C_1-C_6)$ alquilo- NR_eR_f es opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la que R^7 se selecciona de:

10 a) H, (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) haloalquilo;

b) (C_2-C_6) alquino y arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{10} ;

c) (C_1-C_6) alquilo, en donde (C_1-C_6) alquilo está sustituido con uno o más grupos Z^2 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

15 d) arilo, en donde arilo está sustituido con uno o más grupos Z^5 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

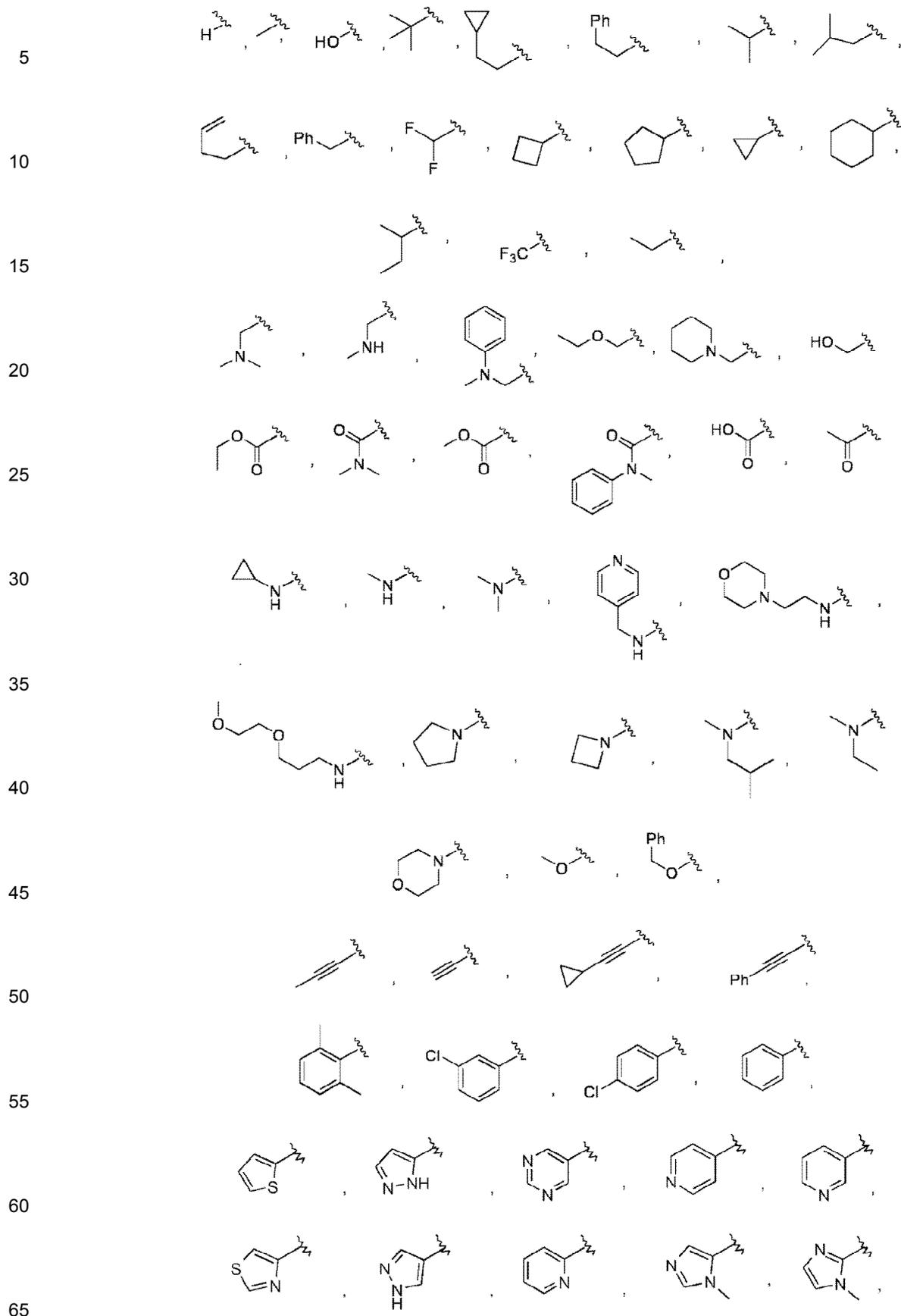
e) (C_1-C_6) haloalquilo, en donde (C_1-C_6) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^7 se selecciona de:

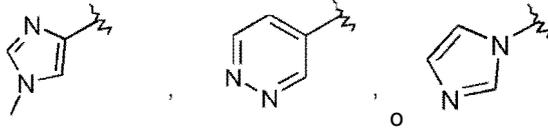
20 a) (C_1-C_6) haloalquilo; y

b) (C_1-C_6) haloalquilo, en donde (C_1-C_6) haloalquilo está sustituido con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

25 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la que R^7 es:



5

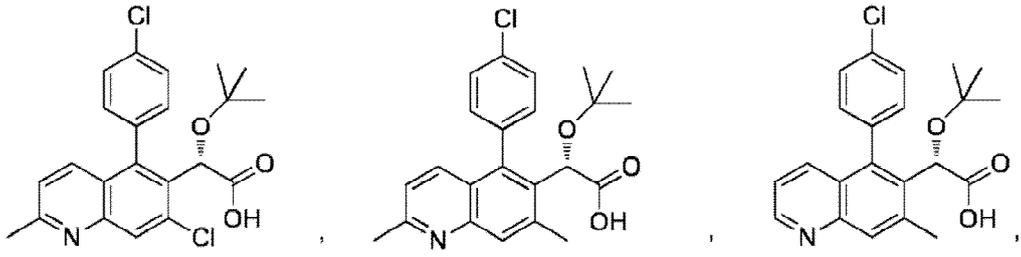


16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

10

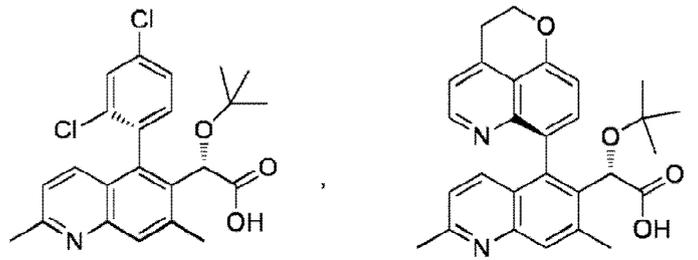
15

20



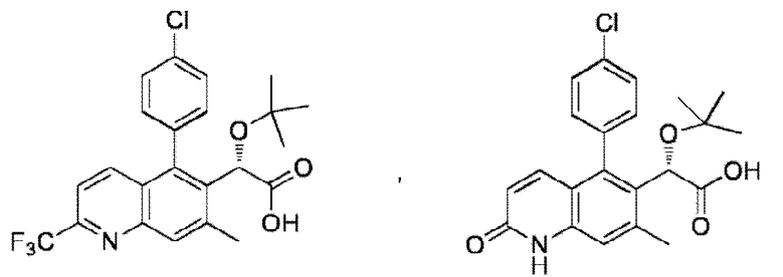
25

30



35

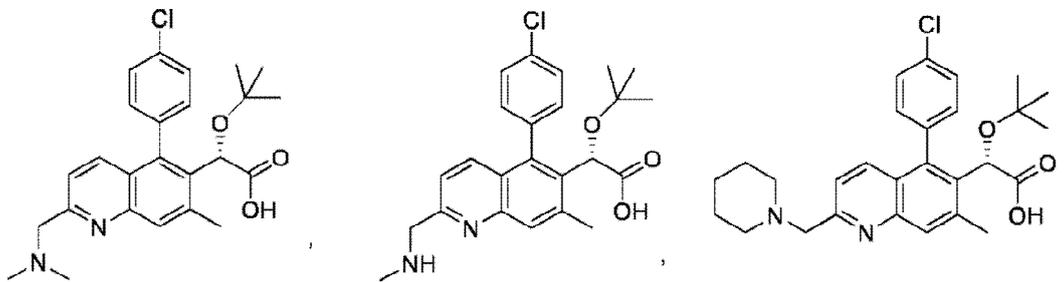
40



45

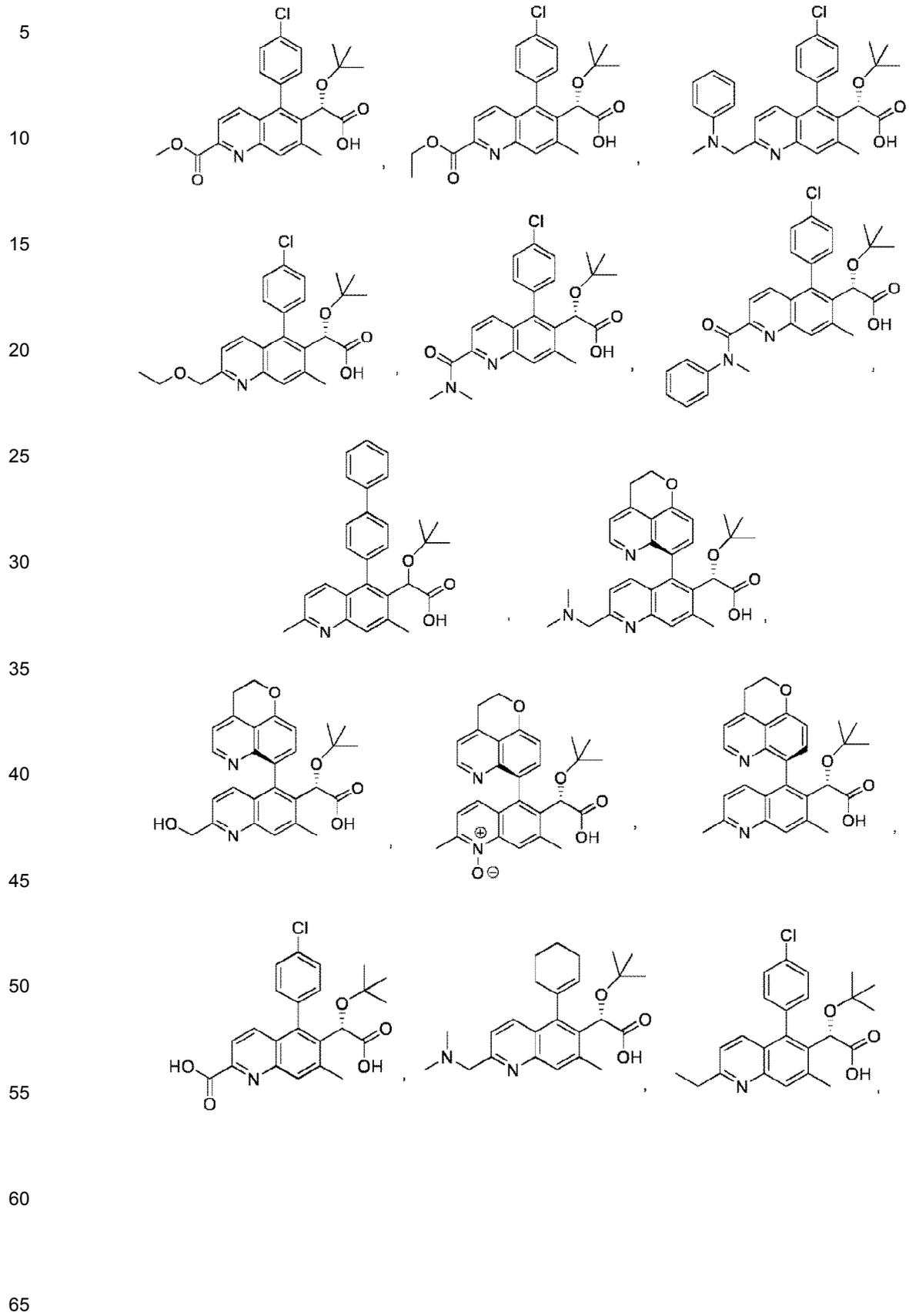
50

55

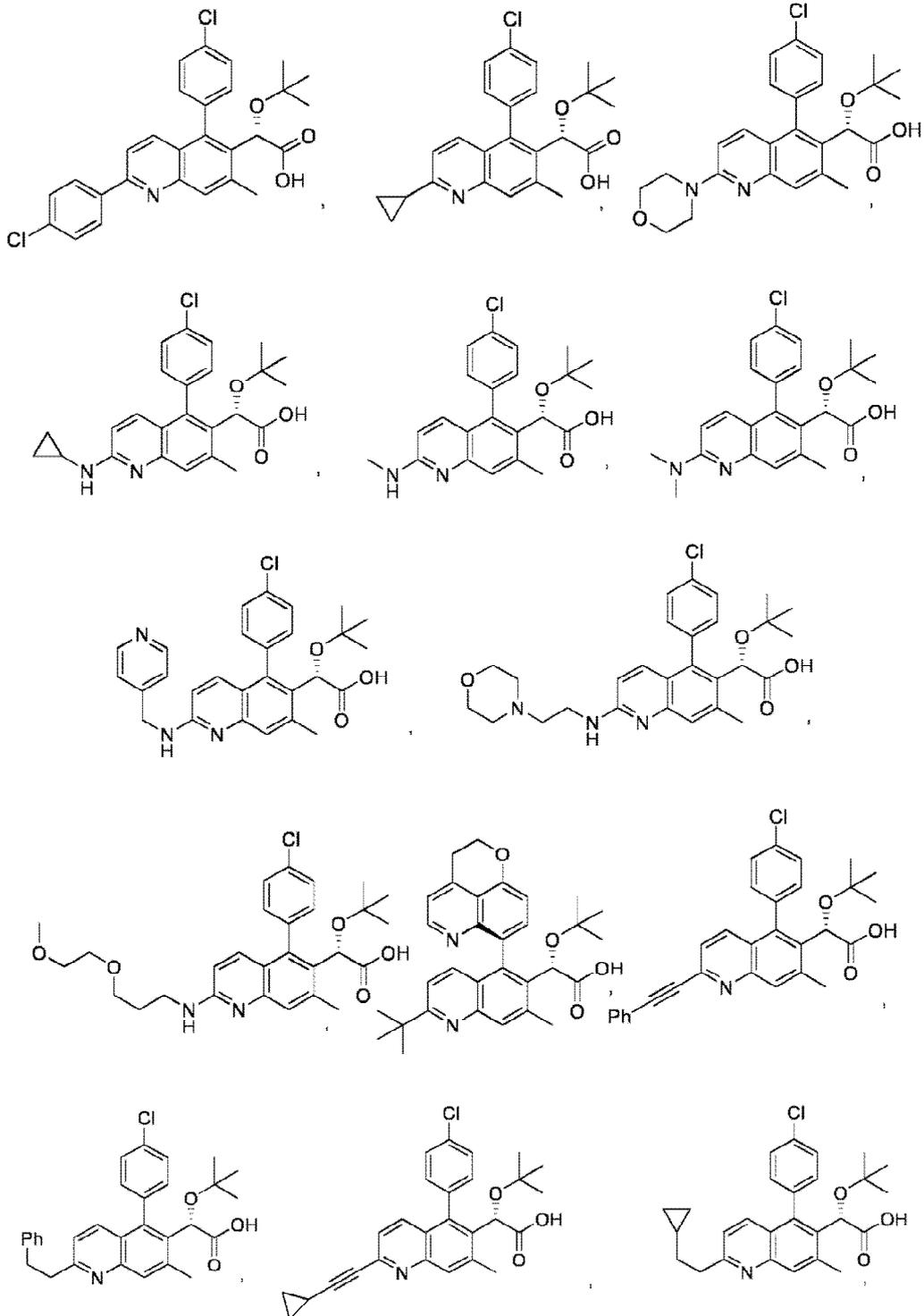


60

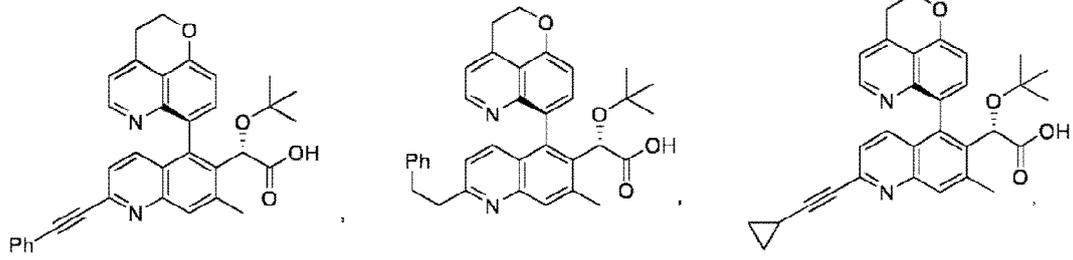
65



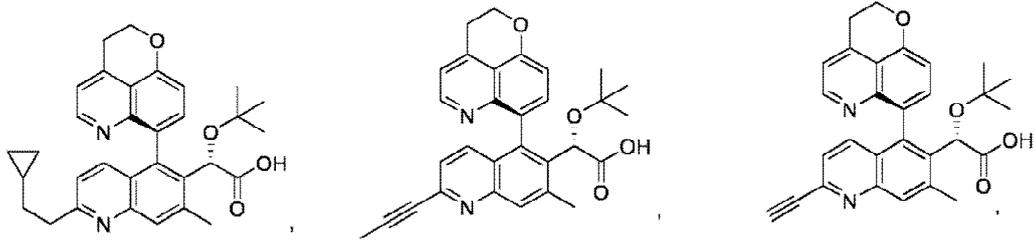
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



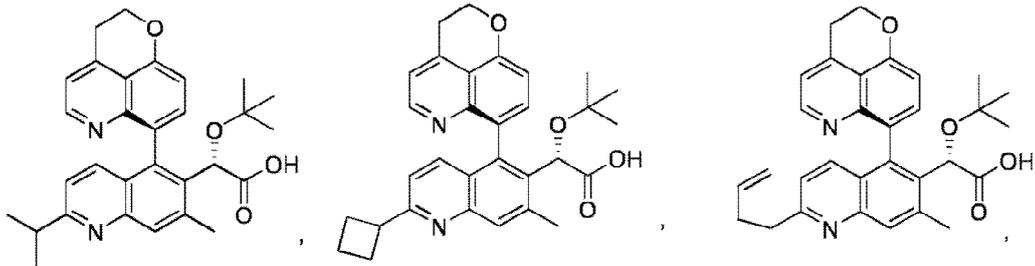
5



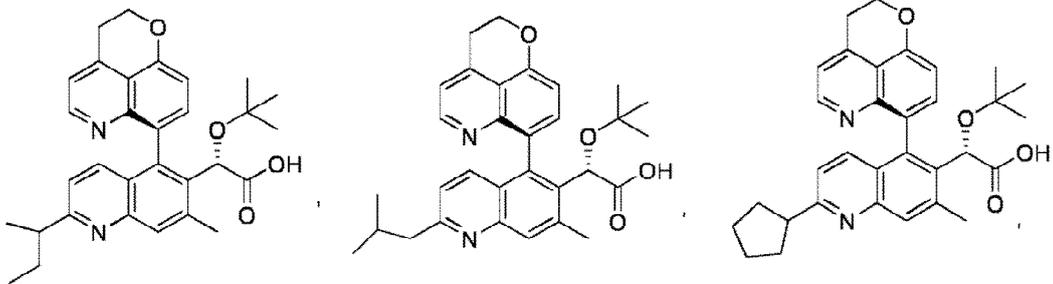
15



25

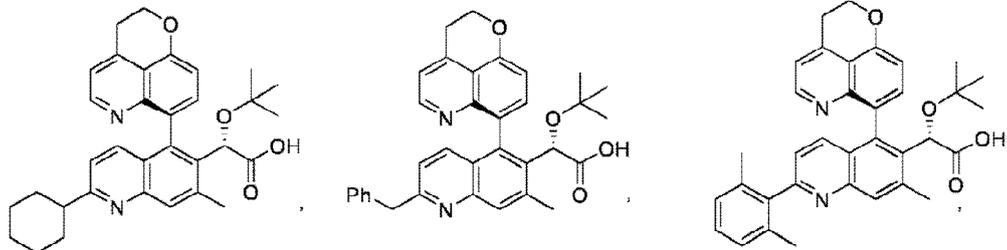


35



45

50

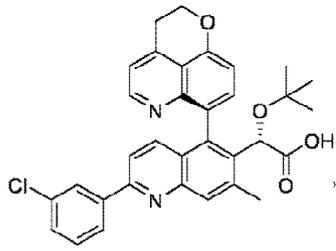


55

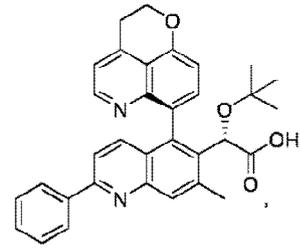
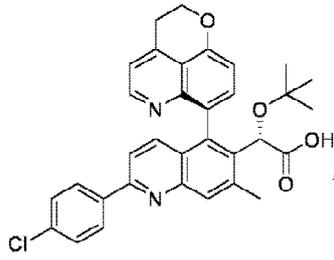
60

65

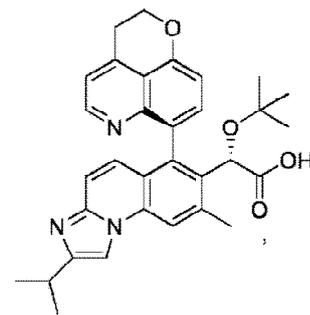
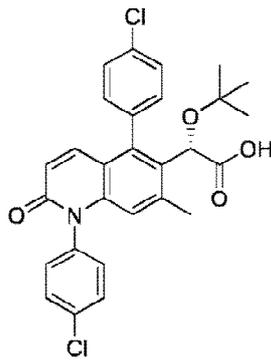
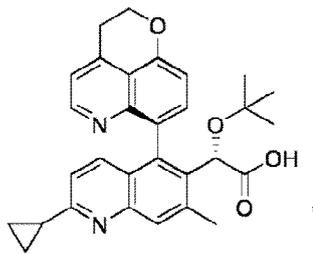
5



10



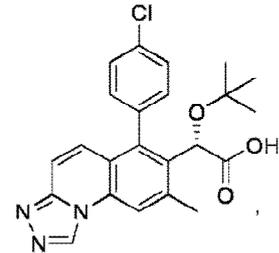
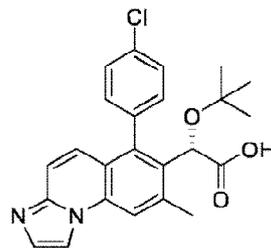
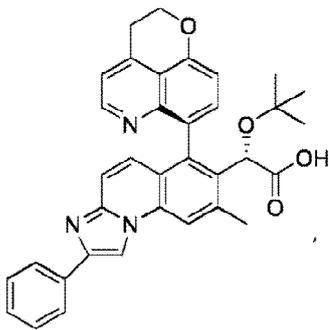
15



20

25

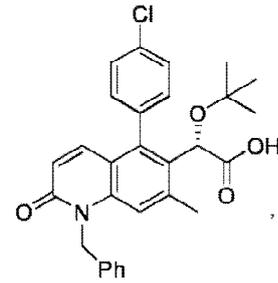
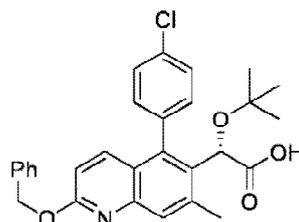
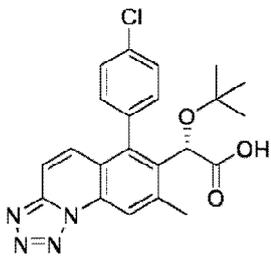
30



35

40

45

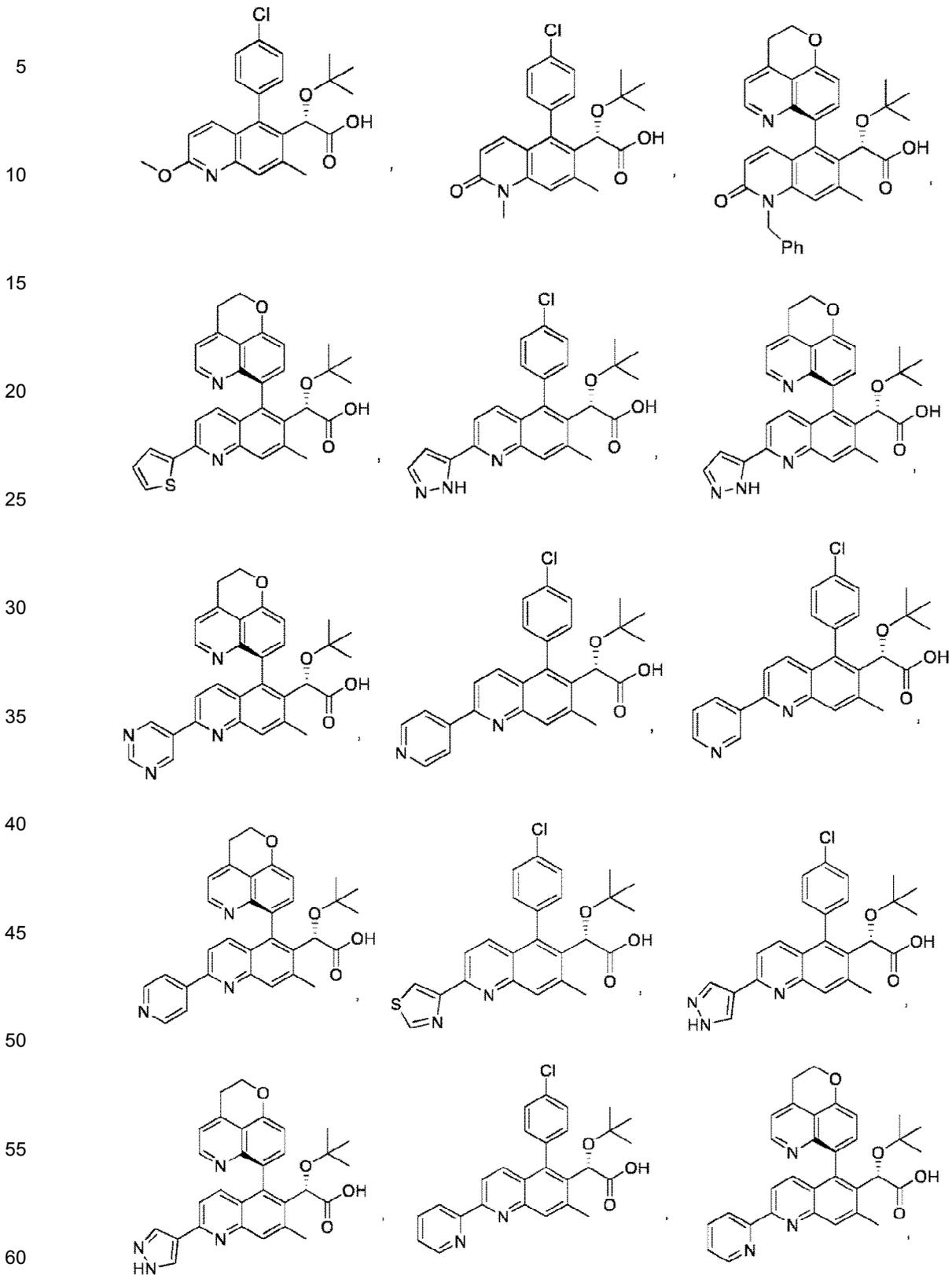


50

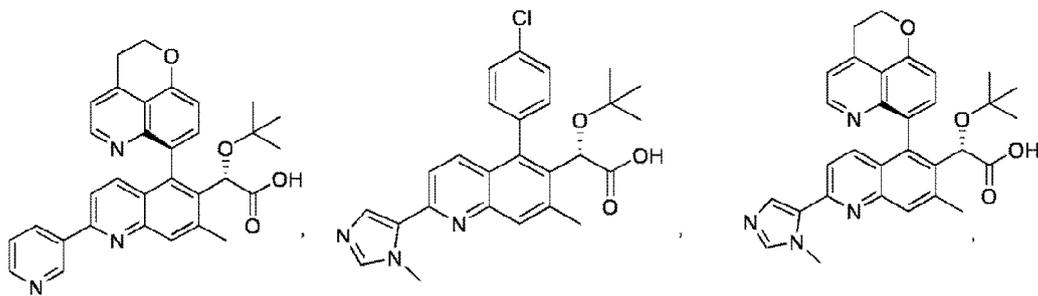
55

60

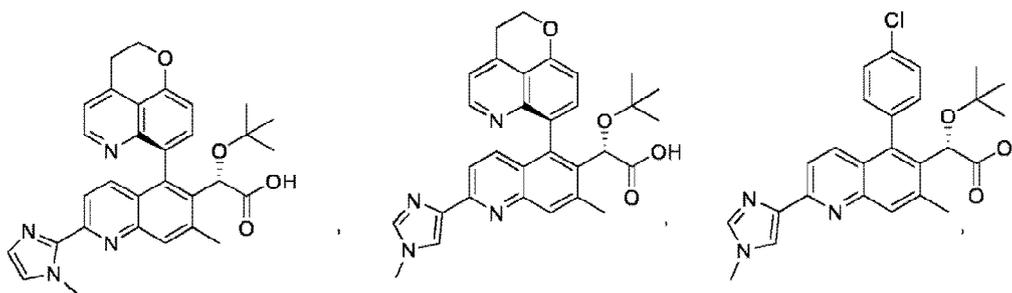
65



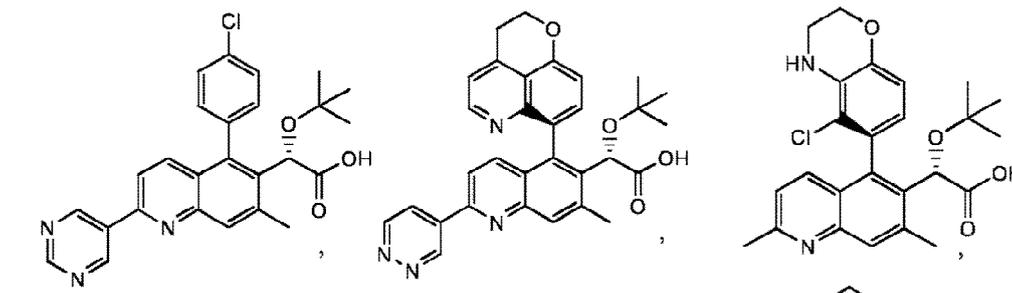
5



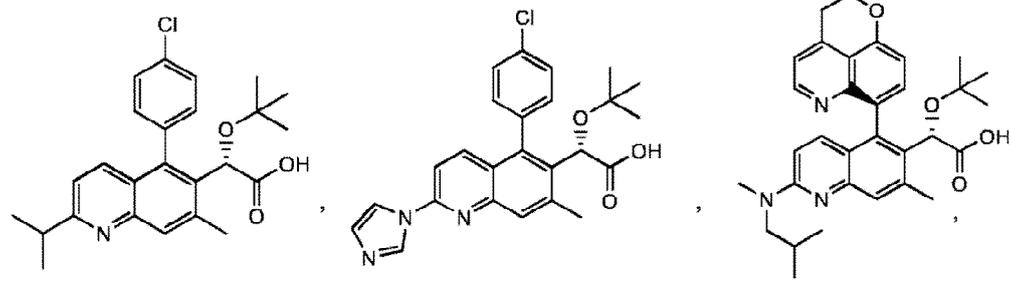
15



25



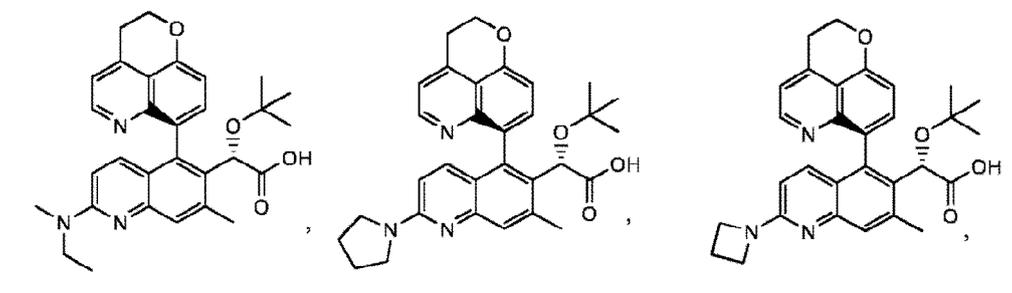
35



40

45

50



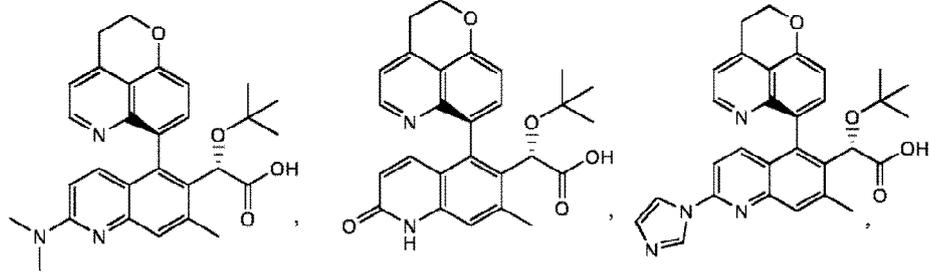
55

60

65

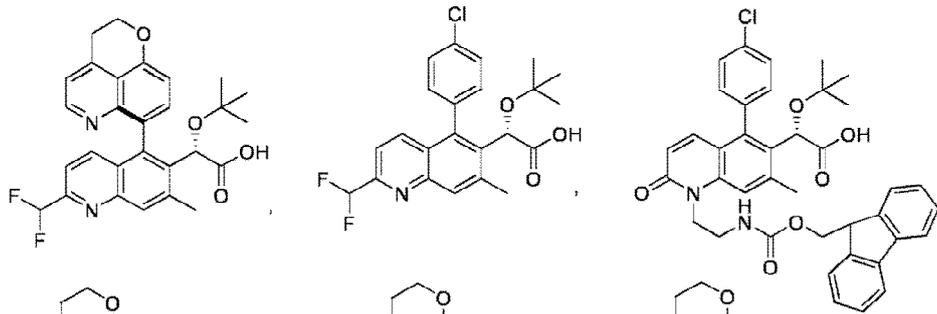
5

10



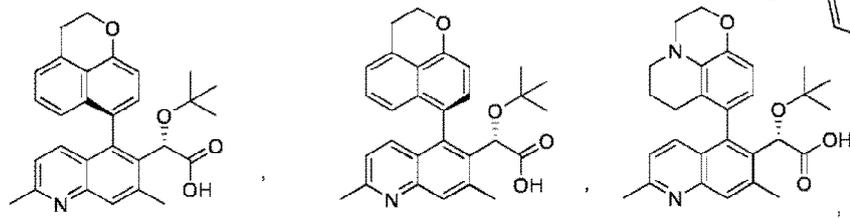
15

20



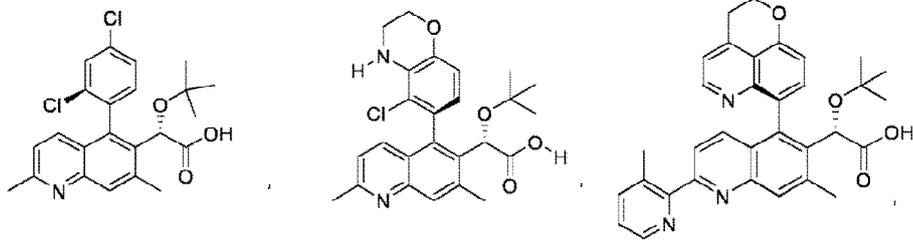
25

30



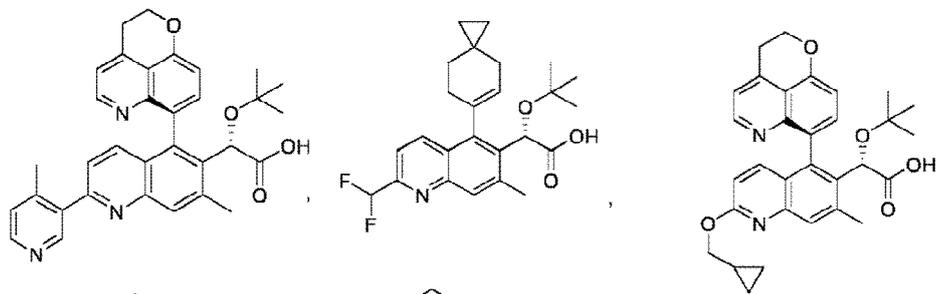
35

40



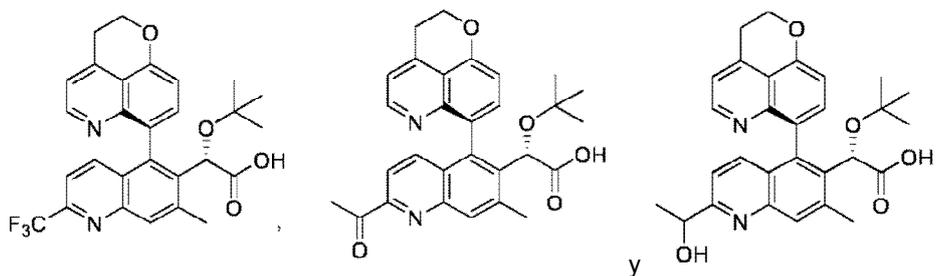
45

50



55

60



65

y sus sales

5 **17.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ih como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

10 **19.** Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación del virus VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico de retrasar la aparición del SIDA o Síntomas de ARC.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65