

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 842 448**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 275/03** (2006.01)  
**C07D 285/10** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2017 PCT/CN2017/077612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017 WO17162157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2017 E 17769434 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 3434671**

54 Título: **Compuesto de sultama y método de aplicación del mismo**

30 Prioridad:

**22.03.2016 CN 201610165138**

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

**14.07.2021**

73 Titular/es:

**LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%)  
 No. 16 Jinqiao Road, Dapu Industry Park,  
 Lianyungang Economy and Technology,  
 Development Zone  
 Lianyungang, Jiangsu 222069, CN;  
 CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (33.3%) y  
 CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**ZHU, LI;  
 DUAN, XIAOWEI;  
 DAI, LIGUANG;  
 YANG, ZHAO;  
 YANG, YANQING;  
 ZHANG, HUI;  
 HU, YUANDONG;  
 PENG, YONG;  
 HAN, YONGXIN;  
 ZHAO, RUI;  
 TIAN, XIN y  
 WANG, SHANCHUN**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 842 448 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de sultama y método de aplicación del mismo

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud de patente china nº 201610165138.6 presentada ante la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular de China el 22 de marzo de 2016.

10 **Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere a un compuesto de sultama para tratar cánceres, y a un método de aplicación del mismo.

15 **Antecedentes de la invención**

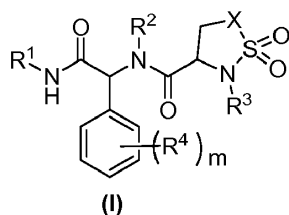
Como la enzima clave más importante en el ciclo del ácido tricarboxílico intracelular, la IDH (nombre completo: isocitrato deshidrogenasa) puede catalizar la descarboxilación oxidativa del ácido isocítrico para producir 2-oxoglutarato (es decir, ácido  $\alpha$ -cetoglutarico). Hay dos subtipos diferentes de IDH, aquel que usa NAD(+) como aceptor de electrones, y otro que usa NADP(+) como aceptor de electrones. Se han dado a conocer cinco tipos de IDH, tres de las cuales son isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial; y las otras dos son isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), en las que una se ubica en las mitocondrias y la otra en el citoplasma.

Las investigaciones han demostrado que muchos tumores (tal como el neuroglioma, el sarcoma y la leucemia mielocítica aguda) tienen una mutación de IDH en el resto de arginina en un centro catalítico (IDH1/R132H, IDH/R140Q e IDH2/R172K). En 2009, Bleeker et al. han detectado mutaciones de IDH1 en 672 muestras tumorales obtenidas de diferentes fuentes y 84 líneas celulares de diferentes linajes tumorales, y encontraron que estas mutaciones ocurrieron específica y centralmente en gliomas (Bleeker et al., 2009. IDH1 mutations at residue p.R132(IDH1 (R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors. Hum Mutat. 30: 7-11). Sin embargo, los informes de la bibliografía posterior han demostrado que las mutaciones de IDH1 también existen en la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata y el paraganglioma, y similares (Green et al., 2010, Somatic mutations of IDH1 and IDH2 in the leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 362: 369-370). Bleeker et al. encontraron que en los casos de mutación de IDH1, R132H representa el 86.9%, y otros tipos tales como R132C, R132G, R132L, R132V y R132S representan una pequeña proporción (Bleeker et al., 2009). La IDH mutada adquiere una nueva capacidad para catalizar la conversión del ácido  $\alpha$ -cetoglutarico ( $\alpha$ -KG) en ácido 2-hidroxi-glutarico (2-HG). Las investigaciones han demostrado que la estructura del ácido  $\alpha$ -cetoglutarico es similar a la del ácido 2-hidroxi-glutarico, y que 2-HG compete con  $\alpha$ -KG, reduciendo así la actividad de las enzimas dependientes de  $\alpha$ -KG, y dando como resultado una hipermetilación de la cromatina. Se considera que dicha supermetilación interfiere con una diferenciación celular normal, y conduce a una proliferación excesiva de células inmaduras, lo que provoca cánceres.

AG-120 (es decir, ivosidenib), un inhibidor de IDH1m desarrollado por Agios Pharmaceuticals, tiene una eficacia significativa para la eritroleucemia mieloide aguda, y también se están llevando a cabo investigaciones dirigidas a otros tumores sólidos malignos tales como el cáncer de vías biliares, condrosarcoma y neuroglioma. Otros inhibidores de IDH1m se describen en los documentos WO 2012/009678 y WO 2013/107405.

**Sumario de la invención**

50 En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,



55 en la que

X se selecciona de CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que puede estar opcionalmente sustituido

con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>;

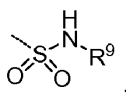
R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, haloalquilo de C<sub>1-3</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, oxo,



alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquino de C<sub>2-6</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

m es 0 o 1.

Como una forma de realización preferida de la presente solicitud, en el compuesto representado por la fórmula I o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, los sustituyentes se definen como sigue:

X se selecciona de CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, haloalquilo de C<sub>1-3</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

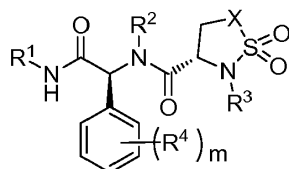
R<sup>7</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo N-sustituido, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquino de C<sub>2-6</sub>;

m es 0 o 1.

En una forma de realización del compuesto de fórmula I en la presente solicitud, R<sup>4</sup> se selecciona de F, Cl, Br o trifluorometilo.

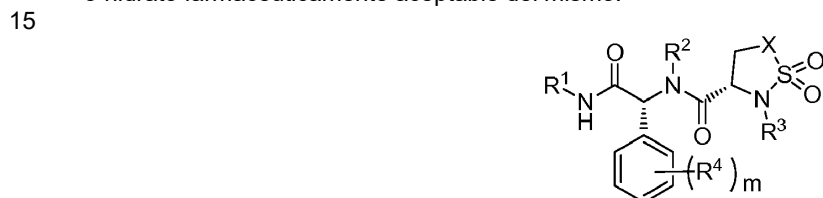
5 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula I-1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I-1)

10 en la que los sustituyentes se definen como se describe para el compuesto de fórmula I.

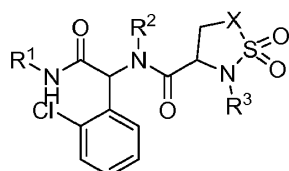
En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula I-2 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I-2)

en la que los sustituyentes se definen como se describe para el compuesto de fórmula I.

20 Como una forma de realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto representado por la fórmula II o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

25 en la que

X se selecciona de CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

30 R<sup>1</sup> se selecciona de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>;

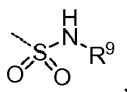
R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>;

35 R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>;

40 R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, oxo,



5

alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>;

10

R<sup>9</sup> se selecciona de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>10</sup>;

15

R<sup>10</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>.

Como una forma de realización preferida de la presente solicitud, en el compuesto representado por la fórmula II o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, los sustituyentes se definen como sigue:

20

X se selecciona de CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>;

25

R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>;

30

R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N u o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>;

35

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

40

R<sup>7</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo N-sustituido, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>.

45

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, X se selecciona de CH<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>).

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

50

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o metilo.

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>1</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>.

55

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>1</sup> se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>6</sup>; R<sup>6</sup> se selecciona de F, Cl o Br.

60

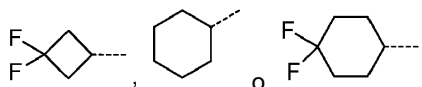
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>6</sup> se selecciona de F, Cl o Br.

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>1</sup> se selecciona de ciclobutilo o

ciclohexilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos F.

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>1</sup> se selecciona de

5



10

15

Como una forma de realización específica preferida de la presente solicitud, en el compuesto representado por la fórmula II o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo, furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacínilo, piracínilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo o triacínilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> se selecciona de F, Cl, Br, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, aminosulfonilo o aminosulfonilo N-sustituido. Además, R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o piridilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> se selecciona de F, ciano, trifluorometilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o 4-cianopiridin-2-aminosulfonilo.

20

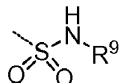
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacínilo, piracínilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo o triacínilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>.

25

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo o piridilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>.

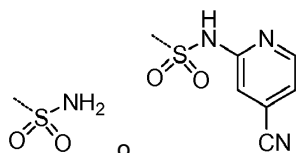
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>7</sup> se selecciona de F, Cl, Br, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, oxo o

30



En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>7</sup> se selecciona de F, ciano, triclorometilo, oxo,

35



40

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>9</sup> se selecciona de H, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacínilo, piracínilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo o triacínilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>10</sup>.

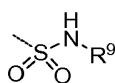
45

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>9</sup> se selecciona de piridilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>10</sup>.

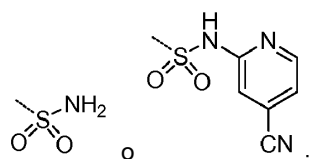
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>10</sup> se selecciona de ciano.

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud,

50

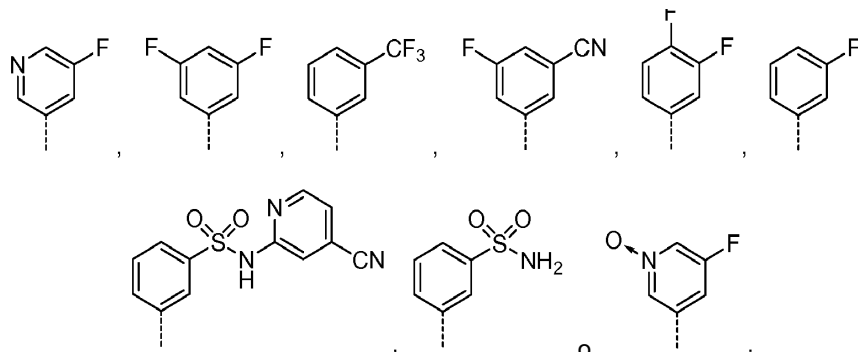


se selecciona de



En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>2</sup> se selecciona de

5



10

Como una forma de realización específica preferida de la presente invención, en el compuesto representado por la fórmula II o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, piracinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, triacinilo, bencilo, furanilmetileno, tienilmetileno, pirrolilmetileno, pirazolilmetileno, imidazolilmetileno, piridilmetileno, pirimidinilmetileno, piridacinilmetileno, piracinilmetileno, tiazolilmetileno, isotiazolilmetileno, oxazolilmetileno, isoxazolilmetileno, tetrazolilmetileno o triacinilmetileno, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>; R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, etinilo, 1-propinilo o 1-butinilo. Además, R<sup>3</sup> se selecciona de piridilo, pirimidilo o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>; R<sup>8</sup> se selecciona de F, ciano o etinilo.

15

20

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, piracinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, triacinilo, bencilo, furanilmetileno, tienilmetileno, pirrolilmetileno, pirazolilmetileno, imidazolilmetileno, piridilmetileno, pirimidinilmetileno, piridacinilmetileno, piracinilmetileno, tiazolilmetileno, isotiazolilmetileno, oxazolilmetileno, isoxazolilmetileno, tetrazolilmetileno o triacinilmetileno, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>.

25

30

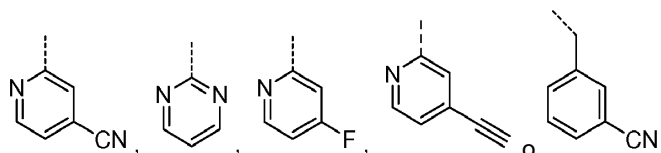
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>3</sup> se selecciona de piridilo, pirimidilo o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>.

35

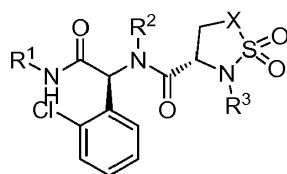
En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>8</sup> se selecciona de F, Cl, Br, ciano, etinilo, 1-propinilo o 1-butinilo.

En una forma de realización del compuesto de fórmula II en la presente solicitud, R<sup>3</sup> se selecciona de

40



Como una forma de realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto representado por la fórmula II-1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

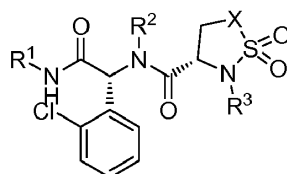


(II-1)

;

en la que los sustituyentes se definen como se describe para el compuesto de fórmula II.

- 5 Como una forma de realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto representado por la fórmula II-2 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

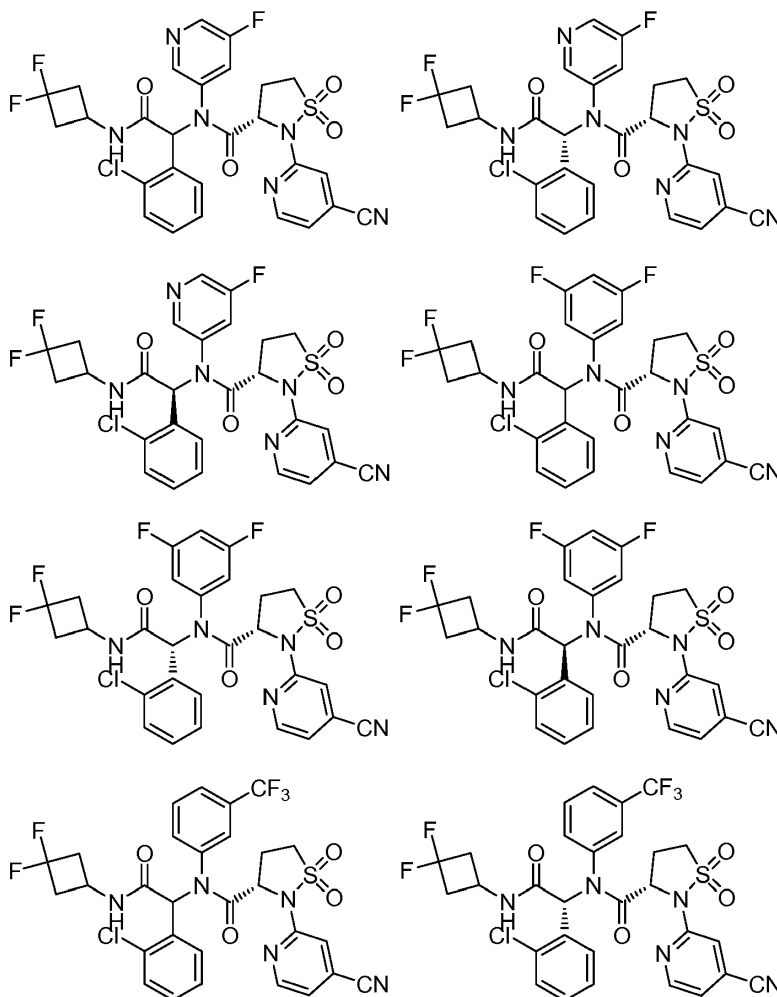


(II-2)

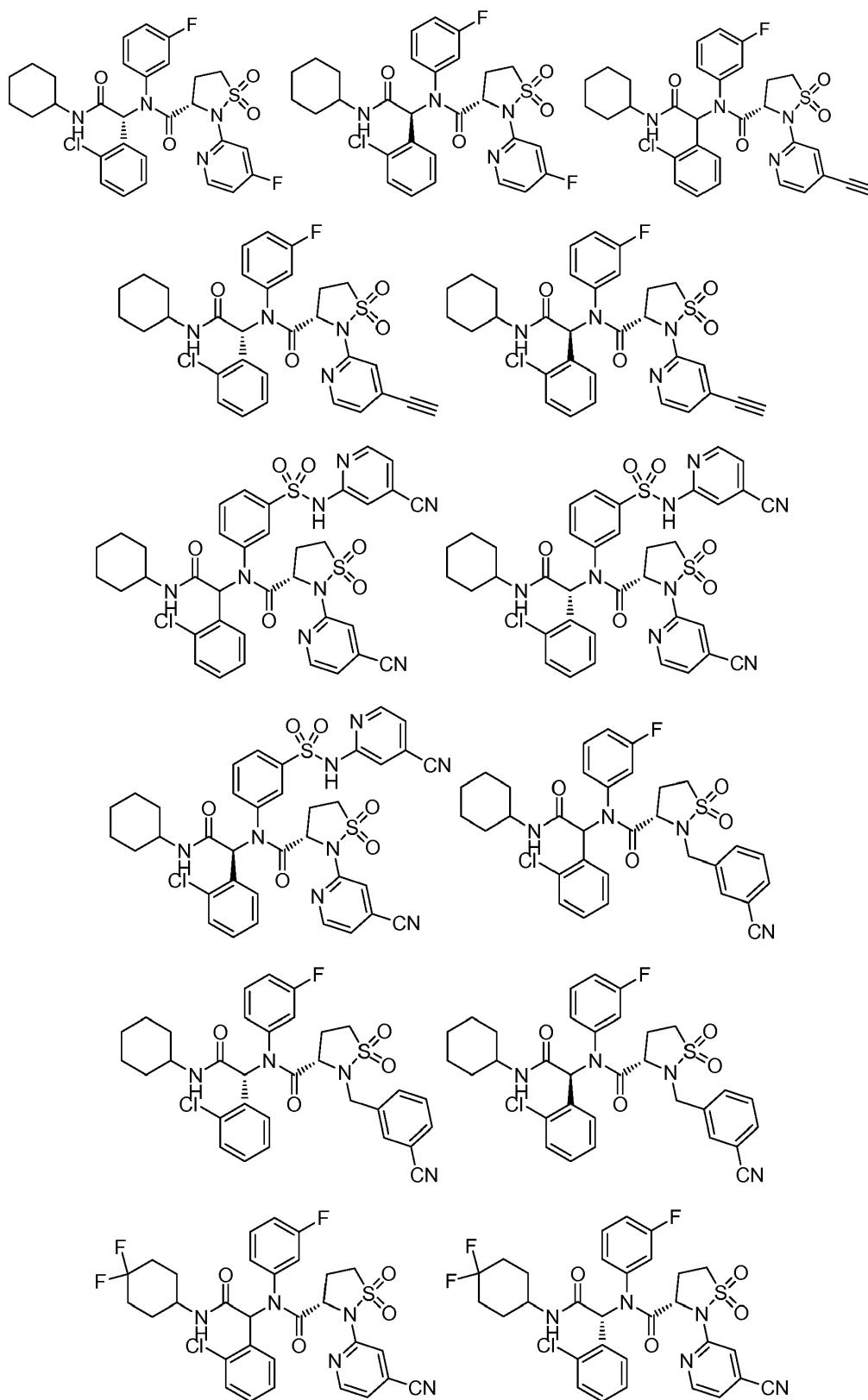
;

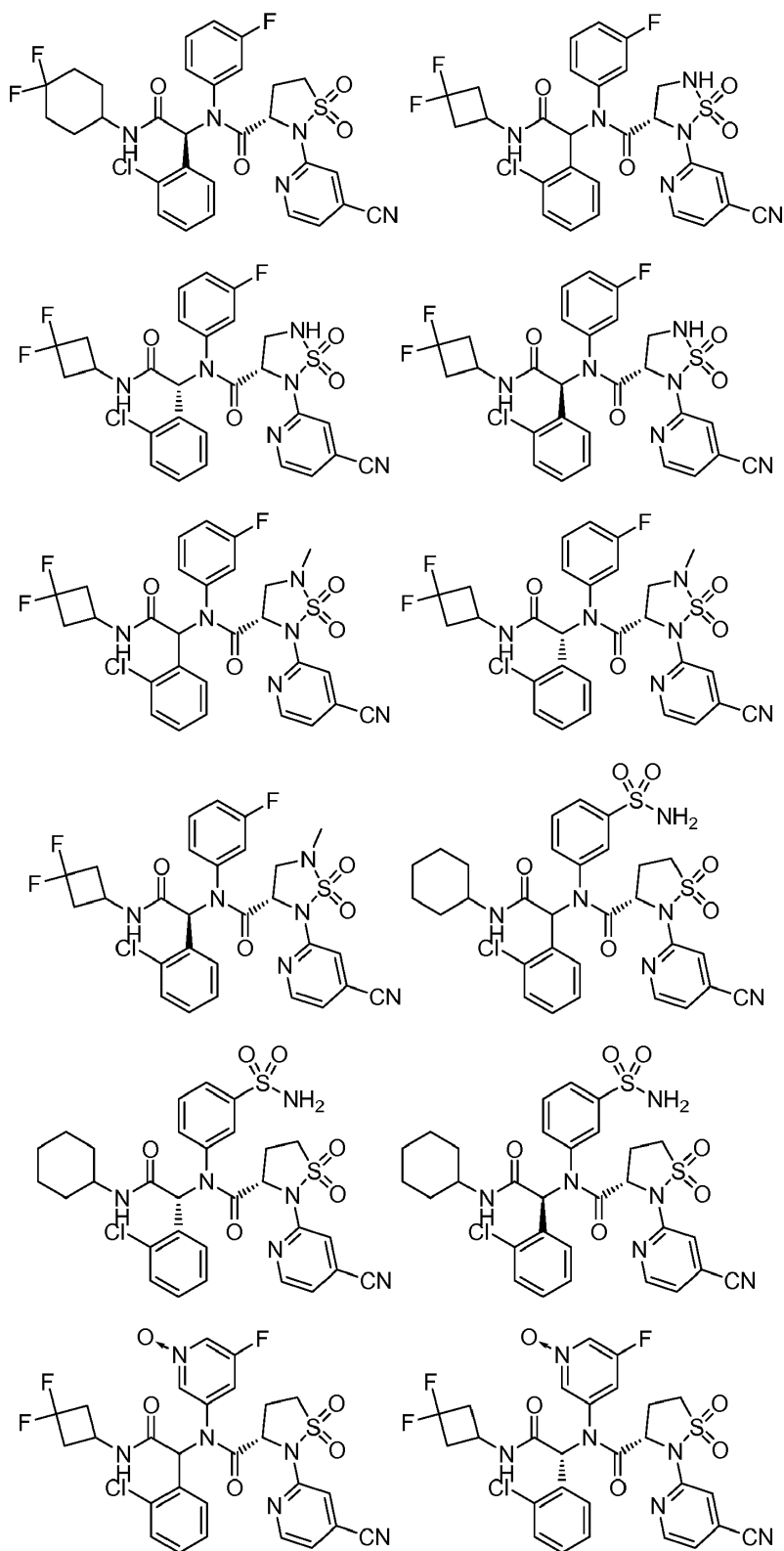
- 10 en la que los sustituyentes se definen como se describe para el compuesto de fórmula II.

En la presente solicitud se prefieren los siguientes compuestos o las sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:











Una composición oral sólida se puede preparar mediante el método convencional de mezclamiento, llenado o formación de comprimidos. Por ejemplo, se puede obtener mediante el siguiente método: mezclando el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, añadiendo otros adyuvantes adecuados si es necesario, y procesando después la mezcla en gránulos, para producir núcleos de comprimidos o núcleos de grageas. Los adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, adhesivos, diluyentes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, o similares. Los adyuvantes pueden ser, tales como, celulosa microcristalina, disolución de glucosa, mucílago de goma arábiga, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón; talco, almidón, estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico; lactosa, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, o fosfato dicálcico; dióxido de silicio; croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, ácido alginico, almidón de maíz, almidón de patata, metilcelulosa, agar, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulada, y similares. El núcleo de la gragea se puede recubrir opcionalmente, especialmente con un recubrimiento entérico, según métodos reconocidos en la práctica farmacéutica común.

La composición farmacéutica también puede ser adecuada para administración parenteral, tal como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en una forma de dosificación unitaria adecuada. Puede usarse un excipiente apropiado, tal como una carga, un agente amortiguador, o un tensioactivo.

El compuesto representado por la fórmula I o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria puede administrarse mediante cualquier vía y método adecuados, por ejemplo administrado oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o II oscila de alrededor de 0.0001 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo de 0.001 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal por día.

La frecuencia de dosificación del compuesto de fórmula I depende de las necesidades de cada paciente, por ejemplo una o dos veces al día o más veces al día. La administración puede ser intermitente, por ejemplo durante un período de varios días, los pacientes reciben una dosis diaria del compuesto de fórmula I o II, y durante un período de varios o más días siguientes, no reciben una dosis diaria del compuesto de fórmula I o II.

#### Definiciones relacionadas

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases usados en la presente memoria pretenden tener los siguientes significados. Un término o frase particular no debe considerarse indefinido o poco claro en ausencia de una definición específica, sino que debe interpretarse como su significado habitual. Cuando aparece en la presente memoria un nombre comercial, se pretende que se refiera al producto básico correspondiente o al principio activo del mismo.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o situación descrito posteriormente puede ocurrir o no, y la descripción incluye el evento o situación que ocurre y que no. Por ejemplo, un etilo está "opcionalmente" sustituido con un halógeno, lo que significa que el etilo puede estar sin sustituir ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), monosustituido (por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), polisustituido (por ejemplo,  $\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ , etc.), o completamente sustituido ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ). Los expertos en la técnica pueden entender que, para cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, no se introducirán sustituciones o patrones de sustitución que no puedan existir espacialmente y/o no puedan sintetizarse.

$\text{C}_{m-n}$ , como se utiliza en la presente memoria, significa que este resto tiene m-n átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo de  $\text{C}_{3-10}$ " significa que dicho cicloalquilo tiene 3 a 10 átomos de carbono. "Alqueno de  $\text{C}_{0-6}$ " significa que dicho alqueno tiene 0 a 6 átomos de carbono, y el alqueno es un enlace cuando este grupo tiene 0 átomos de carbono.

Un intervalo numérico en la presente memoria se refiere a cada número entero dentro de un intervalo dado. Por ejemplo, " $\text{C}_{1-10}$ " significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono o 10 átomos de carbono.

El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más de los átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos por un sustituyente, o significa que cuando un átomo específico dona o acepta un par de electrones y forma un enlace coordinado con otro átomo, el átomo específico se considera que está sustituido por otro átomo, siempre que el estado de valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir,  $=\text{O}$ ), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos, y la ceto-sustitución no ocurrirá en un grupo aromático.

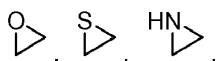
Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la composición o estructura de un compuesto, su definición en cada caso es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, este grupo puede estar opcionalmente sustituido con como máximo dos R, y R en cada caso tiene opciones

independientes. Además, la combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos se permite solo si dicha combinación da como resultado compuestos estables.

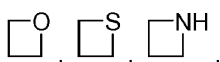
- 5 A menos que se especifique lo contrario, el término “hetero” significa un heteroátomo o un grupo de heteroátomos (es decir, un grupo que contiene un heteroátomo), es decir, átomos excepto los átomos de carbono e hidrógeno o un grupo de átomos que contiene tales átomos. Un heteroátomo se selecciona independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, germanio, aluminio y boro. En una forma de realización en la que están implicados dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser idénticos, o partes o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes.
- 10 El término “halógeno” o “halo/halogenado” se refiere a cualquier grupo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término “hidroxilo” se refiere a -OH.
- 15 El término “ciano” se refiere a -CN.
- El término “amino” se refiere a -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo) y -N(alquilo)<sub>2</sub>, y los ejemplos específicos de un amino incluyen, pero no se limitan a, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y similares.
- 20 El término “oxo” significa que el sustituyente del átomo de C es un grupo cetona (es decir, =O), o el sustituyente del átomo de N es (es decir, N → O).
- El término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono y átomos de hidrógeno, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. El alquilo específico incluye todos sus isómeros. Por ejemplo, propilo incluye -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Por ejemplo, butilo incluye -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La expresión “alquilo de C<sub>1-6</sub>” se refiere a un alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. La expresión “alquilo de C<sub>1-4</sub>” se refiere a un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. La expresión “alquilo de C<sub>1-3</sub>” se refiere a un alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono. El “alquilo”, “alquilo de C<sub>1-3</sub>”, “alquilo de C<sub>1-6</sub>” o “alquilo de C<sub>1-3</sub>” puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno o amino.
- 25 La expresión “haloalquilo/alquilo halogenado” pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión “haloalquilo de C<sub>1-3</sub>” pretende incluir, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-bromopropilo, y similares. Los ejemplos del haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.
- 30 El término “alqueno” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2 a 12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos del alqueno incluyen, pero no se limitan a, alilo, propeno, 2-butenilo y 3-hexeno. Uno de los átomos de carbono con doble enlace puede ser opcionalmente un sitio de unión de un sustituyente alqueno.
- 35 El término “alquino” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2 a 12 átomos de carbono, y se caracteriza por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos del alquino incluyen, pero no se limitan a, etino, propino, propargilo y 3-hexino. Uno de los átomos de carbono con triple enlace puede ser opcionalmente un sitio de unión de un sustituyente alquino.
- 40 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monocíclico de todo carbonos que consiste en átomos de carbono y átomos de hidrógeno, tal como cicloalquilo de C<sub>3-20</sub>, preferentemente cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. El cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido, y el sustituyente incluye, pero no se limita a, alquilo, alcoxi, ciano, carboxilo, arilo, heteroarilo, amino, halógeno, sulfonilo, sulfinilo, fosforilo e hidroxilo.
- 45 El término “arilo” se refiere a un grupo anular aromático condensado monocíclico o policíclico de todo carbonos que tiene un sistema de electrones π conjugado, preferentemente que tiene 6 a 14 átomos de carbono, más preferentemente 6 a 12 átomos de carbono, y todavía más preferentemente 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo anular aromático monocíclico se selecciona de fenilo; un grupo anular aromático condensado bicíclico consiste en fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de 4 a 6 miembros, que incluye naftilo.
- 50 La expresión “anillo heteroaromático” se refiere a un anillo sencillo o condensado que tiene 5 a 12 átomos anulares, tal como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos anulares, en el que los 1, 2, 3 o 4 átomos anulares se seleccionan de N y S, y el resto del átomo o átomos anulares son átomos de carbono, y el anillo tiene un sistema de electrones π completamente conjugado.
- 55 El término “heteroarilo” se refiere a un resto después de que se elimina un átomo de hidrógeno de una molécula de “anillo heteroaromático”. El heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir, y el sustituyente incluye, pero no
- 60
- 65

se limita a, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carbonilo y heteroalquilo. Los ejemplos no limitativos de heteroarilo no sustituido incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piracínilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, triacínilo.

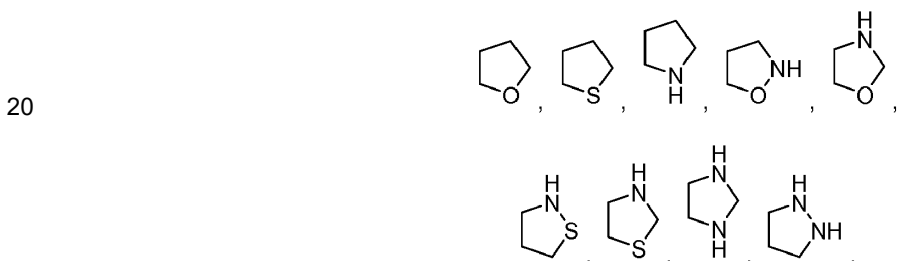
5 La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo sencillo o condensado que tiene 3-12 átomos anulares, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos anulares, en el que 1 o 2 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O, S y S(O)<sub>n</sub> (en el que n es 0, 1 o 2), y el resto del átomo o átomos anulares son C. Dicho anillo puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, tiene uno o más dobles enlaces), pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado de 3 miembros incluyen, pero no se limitan a,



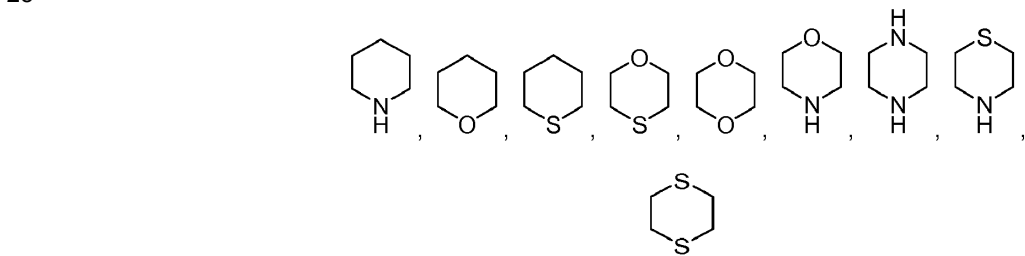
15 Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado de 4 miembros incluyen, pero no se limitan a,



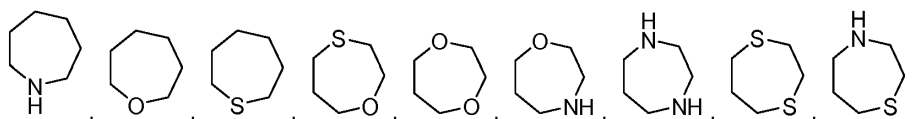
Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a,



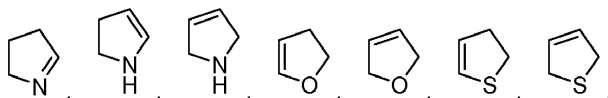
25 Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a,



30 Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado de 7 miembros incluyen, pero no se limitan a,



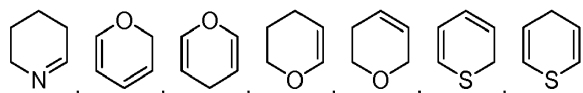
35 Los ejemplos de anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a,



Los ejemplos de anillo heterocíclico insaturado de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a,



40



El término “heterocicloalquilo” se refiere a un resto después de que se elimina un átomo de hidrógeno de una molécula de “anillo heteroalíclico”. El heterocicloalquilo puede estar sin sustituir, o el átomo de hidrógeno en el mismo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, y el sustituyente incluye, pero no se limita a, alquilo, alcoxi, =O, arilo, aralquilo, -COOH, -CN, amino, halógeno o hidroxilo.

“DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida.

“DIAD” se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo.

“Boc-” se refiere a terc-butoxicarbonilo.

“TFA” se refiere a ácido trifluoroacético.

“DCM” se refiere a diclorometano.

“PE” se refiere a éter de petróleo.

“EA” se refiere a acetato de etilo.

“DCM” se refiere a diclorometano.

“MC al 0.5%” se refiere a 0.5% de metilcelulosa contenida en la formulación de preparaciones.

“Tween 80 al 0.2%” se refiere al monooleato de polioxietilensorbitán 80 al 0.2% contenido en la formulación de las preparaciones.

“Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>” se refiere a tris(dibencilidenacetona)dipaladio.

“Xantfos” se refiere a 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

La expresión “reacción de Ugi” se refiere a una reacción de múltiples componentes en la que una molécula de una cetona o aldehído, una molécula de una amina, una molécula de un isonitrilo y una molécula de un ácido carboxílico se condensan para producir una α-amidoamida.

La expresión “reacción de acoplamiento de Goldberg” se refiere a una reacción en la que un átomo de C de un grupo arilo forma un enlace con un átomo de N, O o C catalizada por cobre.

La expresión “reacción de Mitsunobu” se refiere a una reacción en la que el hidroxilo alcohólico se sustituye por un agente nucleofílico bajo la acción de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina, y al mismo tiempo, el átomo de carbono unido al grupo hidroxilo sufre una inversión de configuración; en la que el agente nucleófilo es un donante de un par de electrones (es decir, base de Lewis).

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los siguientes compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, se puede mencionar una sal metálica, una sal de amonio, una sal formada con una base orgánica, una sal formada con un ácido inorgánico, una sal formada con un ácido orgánico, una sal formada con un aminoácido básico o ácido, etc.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente solicitud se puede sintetizar a partir de un compuesto parental que contiene un radical ácido o un grupo básico mediante métodos químicos convencionales. En general, dicha sal se prepara mediante un método que permite que estos compuestos en forma de ácido o base libre reaccionen con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos. Generalmente, es preferible un medio no acuoso, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, y similares.

Ciertos compuestos de la presente solicitud pueden existir en forma solvatada o no solvatada, incluyendo una forma de hidrato. En general, la forma solvatada es equivalente a la forma no solvatada, ambas incluidas dentro del alcance de la presente solicitud. Ciertos compuestos de la presente solicitud pueden existir en forma polimórfica o amorfa.

Ciertos compuestos de la presente solicitud pueden tener un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) o un doble enlace. Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales entre ellos están todos incluidos dentro del alcance de la presente solicitud.

5 Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos, o enantioméricamente puros en la presente memoria son de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se señale de otro modo, la configuración absoluta de un estereocentro está representada por cuñas sólidas y rotas. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros geométricos asimétricos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen isómeros geométricos *E*, *Z*. Asimismo, todas las formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

15 El compuesto de la presente solicitud puede existir en formas geométricas o estereoisoméricas específicas. Todos estos compuestos contemplados por la presente solicitud incluyen isómeros *cis* y *trans*, (-)- y (+)-enantiómeros, (*R*)- y (*S*)-enantiómeros, diastereómeros, (*D*)-isómeros, (*L*)-isómeros, y mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas con enantiómeros o diastereómeros, todas las cuales caen dentro del alcance de la presente solicitud. Pueden estar presentes otros átomos de carbono asimétricos en los sustituyentes tales como alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos en el alcance de la presente solicitud.

20 Los (*R*)- y (*S*)-isómeros ópticamente activos, así como los isómeros *D* y *L*, se pueden preparar mediante síntesis quirál o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero de un determinado compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivatización con un auxiliar quirál, en el que la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando una molécula contiene un grupo funcional básico (tal como un amino) o un grupo funcional ácido (tal como un carboxilo), forma una sal de diastereómero con un ácido o base ópticamente activo adecuado, y después se realiza una resolución diastereomérica mediante una cristalización fraccionada o cromatografía bien conocida en la técnica, seguida de recuperación para proporcionar enantiómeros puros. Además, la separación de los enantiómeros y diastereómeros generalmente se logra mediante el uso de cromatografía que adopta una fase estacionaria quirál, y opcionalmente en combinación con un método de derivatización química (por ejemplo, formando carbamatos a partir de aminas).

30 El compuesto de la presente solicitud puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede estar marcado con un radioisótopo, tal como tritio (<sup>3</sup>H), yodo-125 (<sup>125</sup>I) o C-14 (<sup>14</sup>C). Cualquier transformación de composición isotópica del compuesto de la presente solicitud, ya sea radiactiva o no, está incluida en el alcance de la presente solicitud.

35 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que no causa una irritación significativa a un organismo que ingiere este vehículo, y no deteriora la actividad biológica y las propiedades del compuesto activo. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material inerte que se administra junto con un principio activo y facilita la administración del principio activo, incluyendo, pero sin limitarse a, deslizantes, edulcorantes, diluyentes, conservantes, tintes/agentes colorantes, potenciadores del sabor, tensioactivos, agentes humectantes, dispersantes, disgregantes, agentes de suspensión, estabilizadores, agentes isotónicos, disolventes o emulsionantes, que son aceptables para seres humanos o animales (por ejemplo, ganado) y aprobados por la China Food and Drug Administration. Los ejemplos no limitados de los vehículos incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos hidratos de carbono y diversos tipos de almidones, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicol, y similares. Otra información sobre vehículos puede buscarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).

50 El término "excipiente" generalmente se refiere al vehículo, diluyente y/o medio que se requiere para formular una composición farmacéutica eficaz.

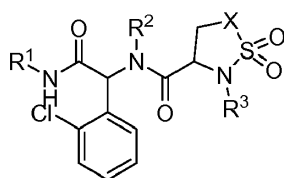
55 Para fármacos o agentes farmacológicamente activos, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un fármaco o agente que no es tóxico pero que puede lograr el efecto deseado. Para la forma de dosificación oral de la presente solicitud, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la composición significa la cantidad necesaria para lograr el efecto deseado cuando se usa en combinación con otra sustancia activa en la composición. La determinación de la cantidad eficaz varía con cada individuo, dependiendo de la edad y el estado general del sujeto, así como de la sustancia activa específica. El experto en la materia puede determinar la cantidad eficaz apropiada en cada caso según un experimento de rutina.

60 La expresión "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refiere a una entidad química que puede tratar eficazmente trastornos, enfermedades o afecciones diana.

65 El compuesto de la presente solicitud puede prepararse mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo las siguientes formas de realización ejemplificadas, las formas de realización formadas combinándolas con otros métodos de síntesis química, y alternativas equivalentes conocidas por los expertos en la materia. Las formas de realización preferidas incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos de la presente solicitud.

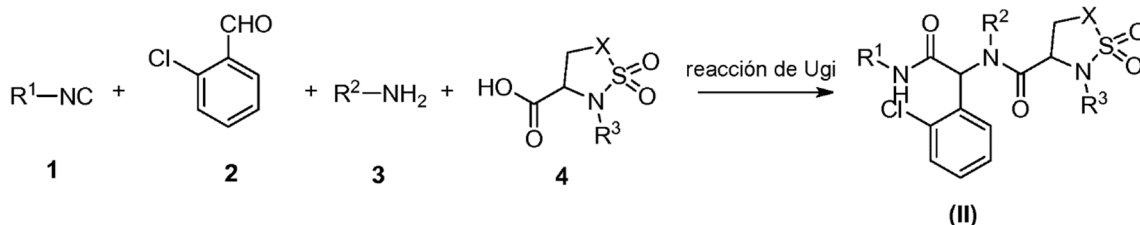
Las reacciones químicas en las formas de realización específicas de la presente solicitud se completan en disolventes apropiados, que deberían ser adecuados para los cambios químicos de la presente solicitud, así como para los reactivos y materiales requeridos de la misma. Para obtener los compuestos de la presente solicitud, a veces el experto en la materia necesita realizar modificaciones o alternativas a las etapas sintéticas o los procedimientos de reacción basándose en las formas de realización existentes.

El compuesto de fórmula II en la presente solicitud se puede preparar por un experto en el campo de la síntesis orgánica usando un método estándar en la técnica a través de la siguiente ruta:



(II)

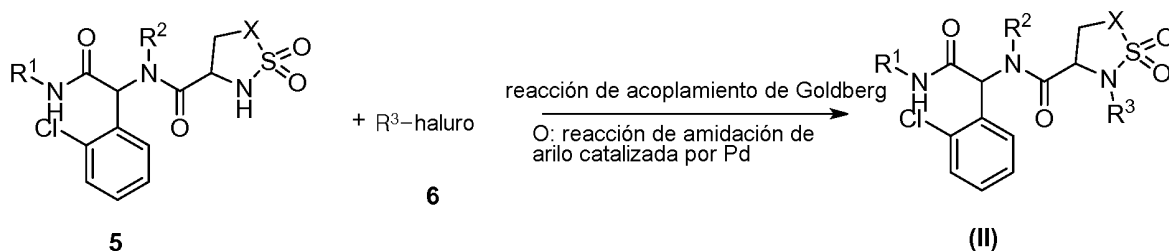
en la que las definiciones de X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son idénticas a las definiciones anteriores sobre el compuesto de fórmula II.



(II)

El compuesto de isonitrilo 1, el o-clorobenzaldehído 2, el compuesto amino 3 y el ácido sultama carboxílico 4 se someten directamente a la reacción de Ugi en un disolvente adecuado (tal como metanol y similar), para proporcionar un compuesto de fórmula II.

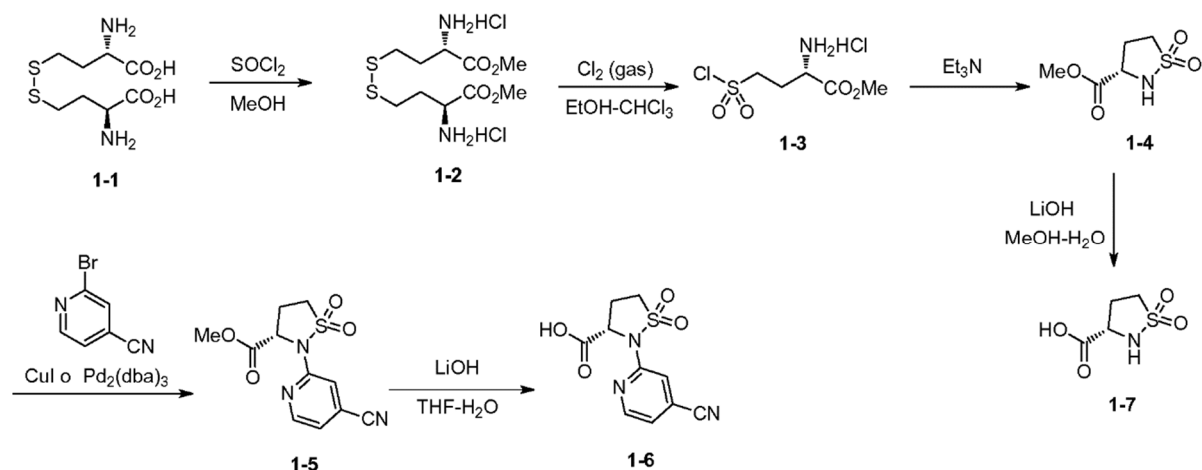
El compuesto de fórmula II en la presente solicitud también se puede preparar por un experto en el campo de la síntesis orgánica usando un método estándar en la técnica a través de la siguiente ruta:



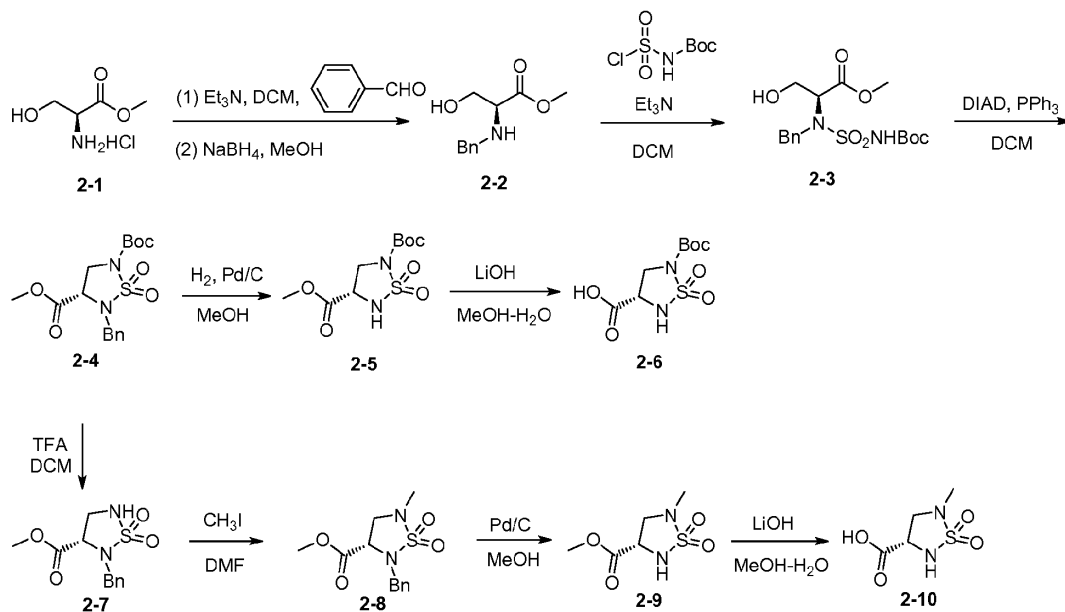
(II)

Cuando R<sup>3</sup> es H, el compuesto 5 puede obtenerse mediante la reacción de Ugi antes mencionada. El compuesto 5 se hace reaccionar con un compuesto halogenado 6 mediante la reacción de acoplamiento de Goldberg para proporcionar un compuesto de fórmula II en las siguientes condiciones de reacción: se utiliza una sal de cobre adecuada (tal como CuI y similar) como catalizador, se le añaden un ligando apropiado (tal como N,N'-dimetiletilendiamina y similar) y un álcali (tal como carbonato de cesio y similar), y se calientan para que reaccionen en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similar). El compuesto 5 también se puede hacer reaccionar con compuesto halogenado 6 por reacción de amidación de arilo catalizada con Pd para proporcionar un compuesto de fórmula II en las siguientes condiciones de reacción: se utiliza un paladio adecuado (tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) como catalizador, se le añaden un ligando apropiado (tal como Xantphos y similar) y un álcali (tal como carbonato de cesio y similar), y se calientan para que reaccionen en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similar).

Los intermedios 1-6 y 1-7 de la presente solicitud se pueden preparar por un experto en el campo de la síntesis orgánica mediante el uso de un método estándar en la técnica a través de la siguiente ruta:



- 5 En disolución metanólica, la L-homocisteína 1-1 se hace reaccionar con cloruro de tionilo para proporcionar dihidrocloruro de L-homocisteinato de dimetilo 1-2; el cloro gaseoso fluye hacia 1-2 dar hidrocloreto de (S)-2-amino-4-clorosulfonilbutanoato de metilo 1-3; 1-3 forma un anillo bajo la acción de la trietilamina para proporcionar 1,1-dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo 1-4; 1-4 se hidroliza para proporcionar el intermedio 1,1-dióxido del ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico 1-7. 1-4 se acopla con 2-bromo-4-cianopiridina, que se cataliza por CuI o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , dar el compuesto 1-5; 1-5 se hidroliza para proporcionar el intermedio 1-6.
- 10 Los intermedios 2-6 y 2-10 de la presente solicitud se pueden preparar por un experto en el campo de la síntesis orgánica mediante el uso de un método estándar en la técnica a través de la siguiente ruta:



- 15 El hidrocloreto del éster metílico de L-serina 2-1 sufre una reacción de aminación reductora para proporcionar un compuesto protegido con bencilo 2-2; 2-2 se sulfonila para proporcionar el compuesto 2-3; 2-3 sufre una ciclación intramolecular a través de la reacción de Mistunobu, para proporcionar el compuesto 2-4; 2-4 se desbencila por hidrogenación para proporcionar el compuesto 2-5; 2-5 sufre hidrólisis para proporcionar el intermedio 2-6. El grupo protector Boc se elimina de 2-4 para proporcionar el compuesto 2-7; 2-7 sufre una reacción de N-metilación para proporcionar el compuesto 2-8; 2-8 se desbencila por hidrogenación para proporcionar el compuesto 2-9; 2-9 se hidroliza para proporcionar el intermedio 2-10.
- 20

### Descripción de las figuras

- 25 La figura 1 representa los resultados inhibitorios del compuesto del Ejemplo 2 y el AG-120 de control dirigido a 2-HG en células HT-1080 mutadas en IDH1.
- La figura 2 representa los resultados inhibitorios del compuesto del Ejemplo 2 y el AG-120 de control dirigido a 2-HG fuera de las células HT-1080 mutadas en IDH1.

La figura 3 representa los resultados inhibidores del compuesto del Ejemplo 2 y el AG-120 de control dirigido a 2-HG en células U87 mutadas en IDH1.

## 5 Descripción detallada

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para permitir a los expertos en la materia comprender y practicar más claramente la solicitud. No deben considerarse como una limitación del alcance de la solicitud, sino que son simplemente ilustraciones y representantes típicos de la solicitud. Los expertos en la materia deben comprender que existen otras rutas sintéticas para preparar los compuestos de la presente solicitud, y las que se proporcionan a continuación son ejemplos no limitantes.

A menos que se indique lo contrario, la temperatura es Celsius. Los reactivos se adquirieron a proveedores comerciales tales como Sinopharm Chemical Reagent Beijing Co., Ltd., Alfa Aesar, o Beijing J&K Scientific Co., Ltd., y similares, y estos reactivos se pueden usar directamente sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

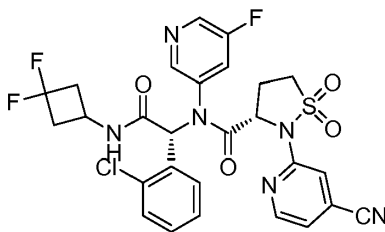
A menos que se indique lo contrario, las siguientes reacciones se llevaron a cabo en un disolvente anhidro, bajo una presión positiva de nitrógeno o gas argón, o usando un tubo de secado. Los matraces de reacción se equiparon con un diafragma de caucho para añadir sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó mediante calentamiento.

A menos que se indique lo contrario, la purificación mediante cromatografía en columna se realizó con gel de sílice (malla 200-300) producido por Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. La separación mediante cromatografía de capa fina preparativa se realizó usando placas prefabricadas de gel de sílice para cromatografía de capa fina (HSGF254) fabricadas por Yantai Chemical Industry Research Institute. La MS se midió usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos de tipo Thermo LCQ Fleet (ESI). La rotación óptica se midió usando un polarímetro automático SWG-3 de Shanghai Shengguang Instrument Co., Ltd.

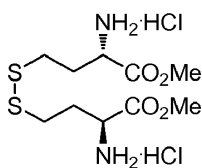
A menos que se indique lo contrario, los datos de RMN (RMN <sup>1</sup>H) se tomaron a 400 Hz usando un equipo de Varian. Los disolventes utilizados para RMN incluyen CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, D<sub>2</sub>O, DMSO-*d*<sub>6</sub>, y similares, y se usó tetrametilsilano (0.00 ppm) como línea de referencia, o se usó disolvente residual como línea de referencia (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm; CD<sub>3</sub>OD: 3.31 ppm; D<sub>2</sub>O: 4.79 ppm; DMSO-*d*<sub>6</sub>: 2.50 ppm). Al indicar la diversidad de formas de pico, las siguientes abreviaturas representan diferentes formas de pico: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Si se da una constante de acoplamiento, la unidad de la misma es Hercios (Hz).

A menos que se indique lo contrario, la configuración absoluta del centro quiral no está indicada para los compuestos del título en algunos Ejemplos de la presente solicitud, y se obtuvo una mezcla de todos los enantiómeros durante la preparación de tales compuestos. Aunque los enantiómeros no se pueden separar mediante una cromatografía en columna normal, eso no significa que no haya enantiómeros para tales compuestos.

### 45 Ejemplo 1: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida



50 Etapa A: dihidrocloruro de L-homocisteinato de dimetilo

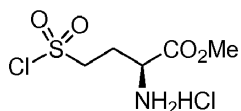


Con agitación en un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10.64 g, 89.4 mmoles) a una suspensión de L-homocisteína (8.0 g, 29.8 mmoles) en metanol. La disolución se aclara gradualmente. Una vez completada la

adición, la disolución de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la eliminación del baño de hielo, y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó, para proporcionar dihidrocloruro de L-homocisteinato de dimetilo (10.6 g, rendimiento 100%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.79 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H).

Etapa B: hidrocloreuro de (S)-2-amino-4-clorosulfonylbutirato de metilo



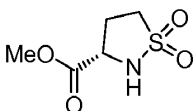
10

Con agitación en un baño de hielo, se introdujo cloro gaseoso en una disolución mixta de dihidrocloruro de L-homocisteinato de dimetilo (10.6 g, 29.8 mmoles) en etanol (40 ml) y cloroformo (80 ml) durante 20 minutos, generando un sólido blanco. La disolución de reacción se filtró y se lavó con cloroformo, para proporcionar hidrocloreuro de (S)-2-amino-4-clorosulfonylbutirato de metilo (7.5 g, rendimiento 100%).

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 13.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 2H).

20 Etapa C: 1,1-dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo



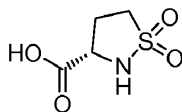
25

Con agitación en un baño de hielo y sal, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina en cloroformo a una suspensión de hidrocloreuro de (S)-2-amino-4-clorosulfonylbutirato de metilo (4.5 g, 17.85 mmoles) en cloroformo. Una vez completada la adición de la disolución de trietilamina en cloroformo, se retiró el baño de hielo y sal. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente. Después se filtró con diatomita y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó para proporcionar un aceite de color amarillo claro, a saber, 1,1-dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (3.2 g, rendimiento 100%).

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.98 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.11 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 18.4, 8.9, 4.7 Hz, 1H).

35 Etapa D: 1,1-dióxido de ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico



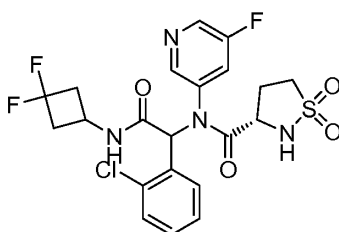
40

Con agitación en un baño de hielo, se añadió gota a gota una suspensión de hidróxido de litio a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (2.4 g, 13.4 mmoles) en metanol-tetrahidrofurano, que reacciona durante la noche, al que se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N, para hacer que el pH fuera inferior a 5. Se eliminó el disolvente. El residuo se filtró y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó para proporcionar 1,1-dióxido de ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico (2.2 g, rendimiento 100%).

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.85-3.75 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 2H).

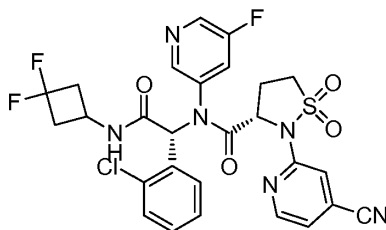
Etapa E: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida



50

A temperatura ambiente, se disolvieron 3-amino-5-fluoropiridina (57 mg, 0.508 mmoles) y o-clorobenzaldehído (72 mg, 0.512 mmoles) en metanol, y se agitaron durante 30 min. A continuación, se añadió 1,1-dióxido de ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico (84 mg, 0.508 mmoles) a la disolución mixta, se agitó durante 10 min, seguido de la adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (preparado según el método descrito en la patente CN103097340, 60 mg, 0.508 mmoles) y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente, y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 1:1), para proporcionar el producto deseado (60 mg, rendimiento 22%). m/z = 517 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa F: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida

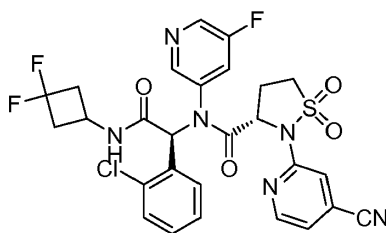


Se añadieron 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida (60 mg, 0.116 mmoles), 2-bromo-4-cianopiridina (22 mg, 0.139 mmoles), yoduro cuproso (28 mg, 0.147 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (13 mg, 0.147 mmoles) y carbonato de cesio (95 mg, 0.29 mmoles) a un reactor de tubo sellado, se le añadió dioxano (8 ml), se le introdujo gas nitrógeno durante 5 min, y se selló el tubo. Se hicieron reaccionar durante la noche a 80°C. Una vez consumidos los materiales de partida, se eliminó el disolvente y entonces se realizó la cromatografía en columna (PE:EA = 1:1), para proporcionar un producto racémico, que entonces se sometió a cromatografía de capa fina (DCM:EA = 8:1). Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida (7 mg, rendimiento 10%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 2H). m/z = 619 [M+H]<sup>+</sup>.

Condiciones de HPLC: columna quiral: columna CHIRALPAK®IC-3 (25 cm); fase móvil: n-hexano/etanol = 85/15; caudal: 0.8 ml/min; temperatura de la columna: 40°C; longitud de onda/tiempo: 210 nm, 20 min; tiempo de retención: el del compuesto del título en el Ejemplo 1 es 17.60 min.

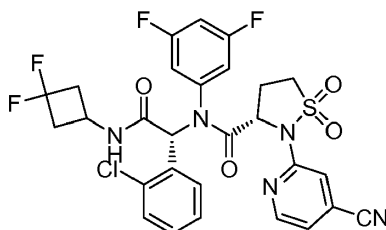
**Ejemplo 2: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida**



En la etapa F del Ejemplo 1, se aisló 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida mediante cromatografía de capa fina.

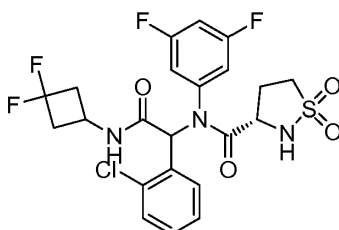
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30-6.75 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H). m/z = 619 [M+H]<sup>+</sup>.

Condiciones de HPLC: columna quiral: columna CHIRALPAK®IC-3 (25 cm); fase móvil: n-hexano/etanol = 85/15; caudal: 0.8 ml/min; temperatura de la columna: 40°C; longitud de onda/tiempo: 210 nm, 20 min; tiempo de retención: el del compuesto del título en el Ejemplo 2 es 17.91 min.

**Ejemplo 3: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

5

Etapa A: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

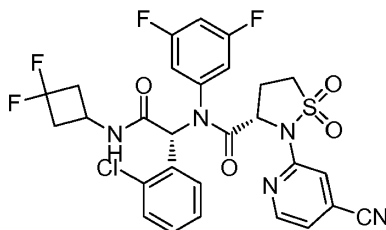


10

Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el material de reacción 3-amino-5-fluoropiridina se reemplazó por 3,5-difluoroanilina para proporcionar el producto deseado de 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (rendimiento 13%).  $m/z = 534 [M+H]^+$ .

15

Etapa B: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



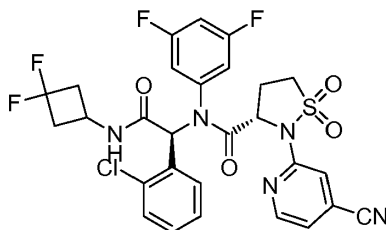
20

Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida con un rendimiento del 35%.

25 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.54$  (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43-6.76 (m, 8H), 6.11 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.16-4.2 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.28-2.30 (m, 2H).  $m/z = 636 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 4: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

30

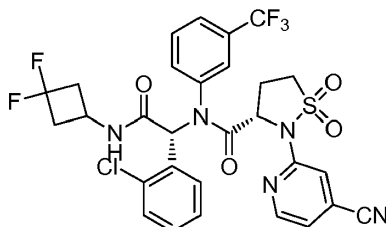


35 En la Etapa B del Ejemplo 3, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 40%.

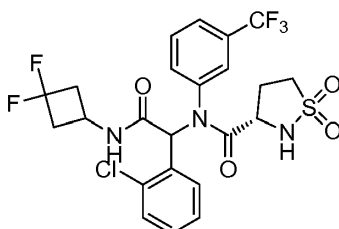
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.45$  (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35-6.66 (m, 8H), 6.46 (s, 1H), 5.93 (d,  $J =$

6.8, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 4H).  $m/z = 636 [M+H]^+$ .

5 **Ejemplo 5: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



10 Etapa A: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

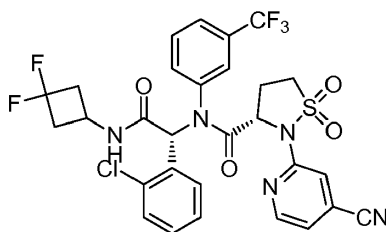


15 Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el material de reacción 3-amino-5-fluoropiridina se reemplazó por 3-trifluorometilanilina para proporcionar el producto diana, 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida, con un rendimiento del 50%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.10$  y  $8.00$  (s, 0.5 y 0.5 H), 7.58-6.60 (m, 7H), 6.55 y 6.39 (s, 0.5 y 0.5H), 5.90 (s, 1H), 5.23 y 5.18 (d, J = 7.2, 0.5 y 0.5H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 4H), 2.59-2.26 (m, 4H).

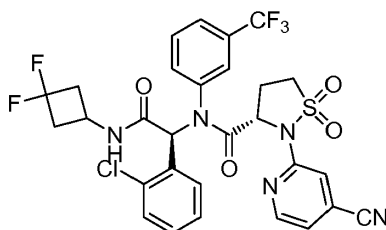
$m/z = 566 [M+H]^+$ .

25 Etapa B: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



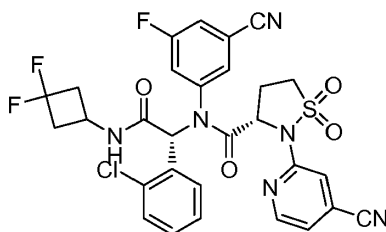
30 Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida con un rendimiento del 16%.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.54$  (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.64-7.05 (m, 9H), 6.32 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.22-4.04 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.98-2.65 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.38-2.15 (m, 2H).  $m/z = 668 [M+H]^+$ .

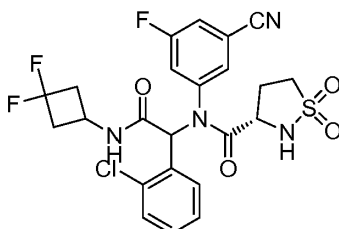
**Ejemplo 6: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

5 En la Etapa B del Ejemplo 5, se aisló 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 23%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69-6.81 (m, 9H), 6.45 (s, 1H), 5.88-5.80 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 4H). m/z = 668 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

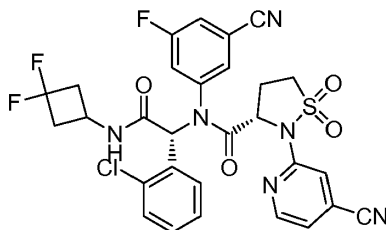
20 Etapa A: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



25 Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el material de partida 3-amino-5-fluoropiridina se reemplazó por 3-fluoro-5-cianoanilina para proporcionar el producto diana con un rendimiento del 17%.

m/z = 541 [M+H]<sup>+</sup>.

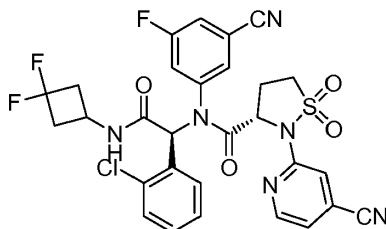
30 Etapa B: 1, 1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



35 Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida con un rendimiento del 15%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66-7.12 (m, 8H), 6.29 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.30-2.82 (m, 2H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H). m/z = 643 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 8: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

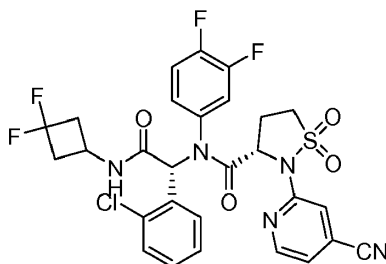


10 En la Etapa B del Ejemplo 7, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 20%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.47-6.85 (m, 10H), 6.50 (d, J = 9.77 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.15-2.30 (m, 6H).

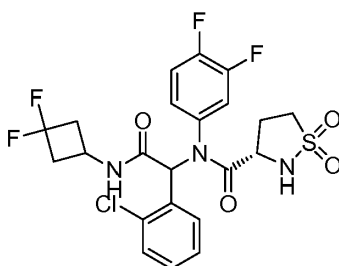
15 m/z = 643 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 9: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,4-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



25 Etapa A: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,4-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

25



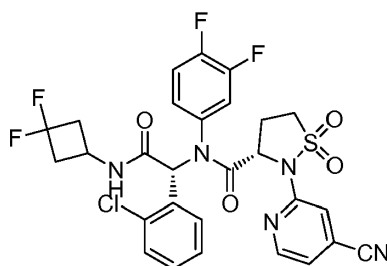
30 Con referencia a la Etapa E del Ejemplo 1, el material de partida 3-amino-5-fluoropiridina se reemplazó por 3,4-difluoroanilina para proporcionar el producto diana con un rendimiento del 18%.

30

m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa B: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,4-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

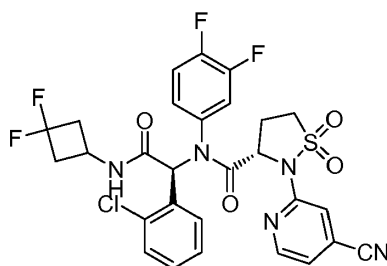
35



Con referencia a la Etapa F del Ejemplo 1, se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,4-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida con un rendimiento del 30%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 8H), 6.43 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H). m/z = 636 [M+H]<sup>+</sup>.

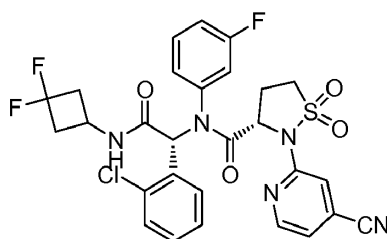
**Ejemplo 10: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,4-difluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



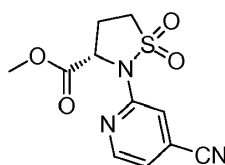
En la Etapa B del Ejemplo 9, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 35%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.47-8.43 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-6.82 (m, 8H), 6.44 (d, J = 5.78, 1H), 5.97 (d, J = 6.57, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 4H). m/z = 636 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



Etapa A: 1,1-dióxido de (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxilato de metilo

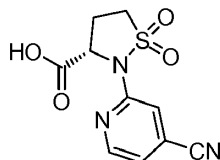


Se añadieron 1,1-dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (preparado mediante la Etapa C del Ejemplo 1, 200 mg, 1.11 mmoles), 2-bromo-4-cianopiridina (204 mg, 1.11 mmoles), yoduro cuproso (105 mg, 0.55 mmoles), N,N'-dimetiletildiamina (98 mg, 1.11 mmoles) y carbonato de cesio (723 mg, 2.22 mmoles) a un reactor de tubo sellado, se le añadió dioxano (8 ml), se le introdujo gas nitrógeno durante 5 min, y se selló el tubo. Se hicieron reaccionar durante la noche a 80°C. Una vez consumidos los materiales de partida, se eliminó el disolvente, y después se realizó la separación por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1). Se obtuvo el producto diana 1,1-

dióxido de (5'-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (230 mg, rendimiento 74%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.40 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H).

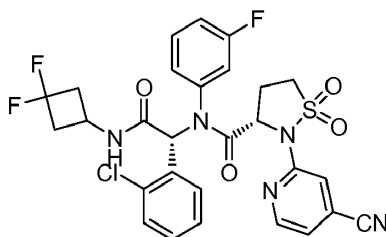
Etapa B: 1,1-dióxido de ácido (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxílico



Con agitación en un baño de hielo, se añadió gota a gota una suspensión de hidróxido de litio a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (116 mg, 0.41 mmoles) en metanol-tetrahidrofurano, que reaccionan durante la noche. Una vez finalizada la reacción, se diluyó con 10 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo para eliminar las impurezas. La fase acuosa se añadió gota a gota con ácido clorhídrico 1 N para hacer que su pH fuera inferior a 5, y entonces se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó para proporcionar 1,1-dióxido del ácido (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxílico (103 mg, rendimiento 94%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.5 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.0, 1H), 7.51 (dd, J = 3.74, 4.76 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H).

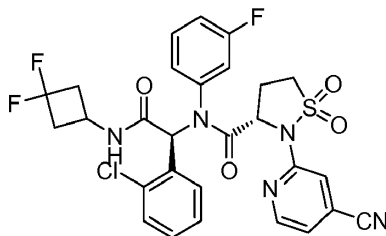
Etapa C: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el material de partida 1,1-dióxido del ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico se reemplazó por 1,1-dióxido del ácido (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxílico para proporcionar el producto diana, 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida, con un rendimiento del 30%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-6.99 (m, 8H), 6.43 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.73 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 20.0, 11.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H). m/z = 618 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



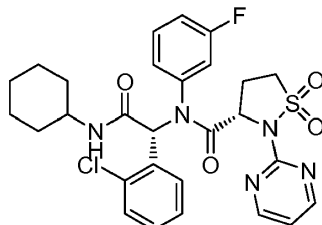
En la Etapa C del Ejemplo 11, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 33%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.46 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22-6.84 (m, 8H), 6.47 (d, J = 3.6, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.68-2.38 (m, 4H).

$m/z = 618 [M+H]^+$ .

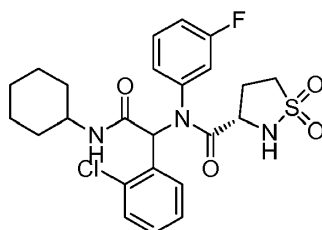
**Ejemplo 13:** 1,1-dióxido de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

5



Etapa A: 1,1-dióxido de (*S*)-*N*-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

10



Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, los materiales de reacción isocianuro de 2,2-difluorociclobutilo y 3-amino-5-fluoropiridina se reemplazaron por isocianuro de ciclohexilo y 3-fluoroanilina. El producto diana se obtuvo con un rendimiento del 81%.

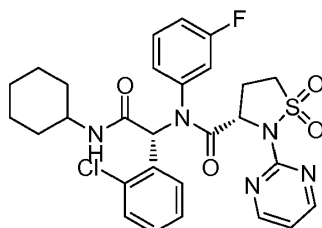
15

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70\text{-}6.86$  (m, 8H),  $6.50\text{-}6.25$  (m, 1H),  $5.41\text{-}5.35$  (m, 1H),  $5.25\text{-}5.10$  (m, 1H),  $4.05\text{-}4.95$  (m, 1H),  $3.90\text{-}3.80$  (m, 1H),  $3.12\text{-}2.90$  (m, 2H),  $2.65\text{-}1.00$  (m, 12H).

20  $m/z = 508 [M+H]^+$ .

Etapa B: 1,1-dióxido de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

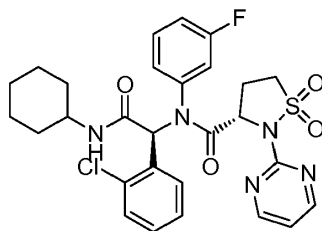
25



Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, se obtuvo 1,1-dióxido de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida con un rendimiento del 26%.

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.61$  (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H),  $7.75$  (brs, 1H),  $7.42\text{-}7.37$  (m, 2H),  $7.26\text{-}7.21$  (m, 2H),  $7.01\text{-}7.07$  (m, 1H),  $7.02\text{-}6.96$  (m, 2H),  $6.85$  (brs, 1H),  $6.12$  (s, 1H),  $5.71$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H),  $4.75$  (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H),  $3.76\text{-}3.68$  (m, 2H),  $3.34\text{-}3.30$  (m, 1H),  $2.53\text{-}2.46$  (m, 2H),  $1.86\text{-}1.78$  (m, 2H),  $1.52\text{-}1.62$  (m, 4H),  $1.24\text{-}1.30$  (m, 2H),  $1.12\text{-}0.73$  (m, 2H).

35  $m/z = 586 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 14: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(pirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

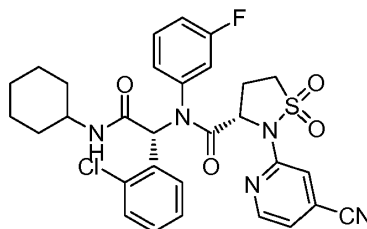
5

En la Etapa B del Ejemplo 13, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 30%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.43-6.88 (m, 7H), 6.49 (s, 1H), 5.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.62-2.37 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.12-0.73 (m, 2H). m/z = 586 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

15



20 Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, el producto diana se obtuvo de 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (preparado mediante la Etapa A del Ejemplo 13) con un rendimiento del 39%.

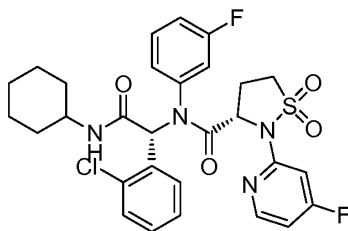
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35-6.99 (m, 8H), 6.12 (s, 1H), 5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 2.66-2.43 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.12-0.85 (m, 2H). m/z = 610 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

30

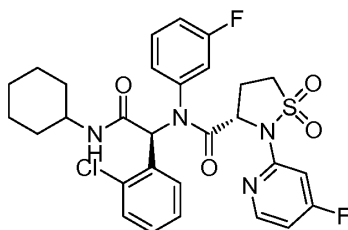
En la Etapa B del Ejemplo 15, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 39%.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75-6.88 (m, 10H), 6.45 (s, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.82-4.81 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 2H). m/z = 610 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

5 Con referencia a la Etapa F en el Ejemplo 1, se acopló 1,1-dióxido de (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (preparado mediante la Etapa A del Ejemplo 13) con 2-bromo-4-fluoropiridina para proporcionar el producto diana con un rendimiento del 25%.

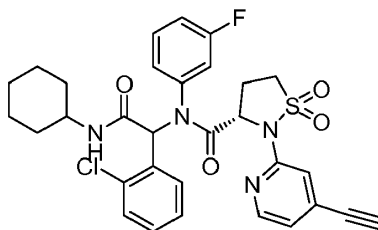
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.32 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.45-6.73 (m, 10H), 6.03 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.88-4.68 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.29 (ddd, J = 12.0, 6.7, 2.6 Hz, 1H), 2.67-2.39 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 3H). m/z = 603 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

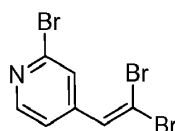
20 En la Etapa B del Ejemplo 17, el compuesto del título se aisló mediante cromatografía de capa fina con un rendimiento del 25%.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (s, 1H), 7.37-6.72 (m, 10H), 6.45 (s, 1H), 5.37 (d, J = 8.1, 1H), 4.83 (d, J = 7.7, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.29 (ddd, J = 12.0, 6.7, 2.6 Hz, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 3H).

m/z = 603 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-(4-etinilpiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxamida**

Etapa A: 2-bromo-4-(2,2-dibromovinil)piridina



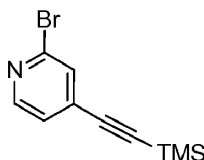
35 A 0°C, se añadió trifetilfosfina (4.23 g, 16.13 mmoles) a una disolución de tetrabromuro de carbono (2.68 g, 8.08 mmoles) en diclorometano, agitando la misma durante 5 min, seguido de la adición de 2-bromo-4-aldehído piridina (0.50 g, 2.69 mmoles) en metanol, calentándolo a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 30 min adicionales. Una vez completada, la reacción se detuvo añadiendo agua. Se extrajo con acetato de etilo (30 ml x

3), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto (140 mg, rendimiento 15%) se obtuvo aislando mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39-8.38 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H).

5

Etapa B: 2-bromo-4-((trimetilsilil)etnil)piridina

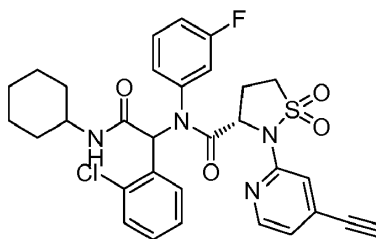


10 A -78°C, se añadió gota a gota n-butil-litio 2.4 M (358 µl, 0.86 mmoles) a una disolución de 2-bromo-4-(2,2-dibromovinil)piridina (140 mg, 0.41 mmoles) en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 30 min, se le añadió más trimetilclorosilano (53 µl, 0.61 mmoles). Se agitaron a -78°C durante 1 h, después se calentaron a temperatura ambiente, y se agitaron adicionalmente durante 30 min. Una vez completada, la reacción se detuvo añadiendo agua. Se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto (30 mg, rendimiento 29%) se obtuvo aislando mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 20:1).

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.32-8.30 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 0.28-0.25 (m, 9H).

20 Etapa C: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-(4-etnilpiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxamida



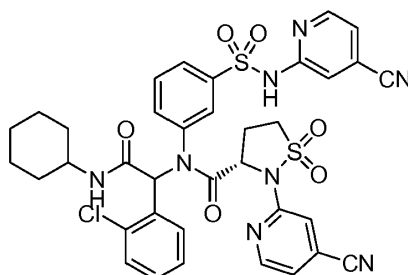
25 A 80°C, en 1,4-dioxano (8 ml), se agitaron durante la noche 1,1-dióxido de (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (preparado mediante la Etapa A del Ejemplo 13, 60 mg, 0.12 mmoles), 2-bromo-4-((trimetilsilil)etnil)piridina (30 mg, 0.12 mmoles), yoduro cuproso (12 mg, 0.06 mmoles), N,N'-dimetiletildiamina (13 µl, 0.12 mmoles) y carbonato de cesio (77 mg, 0.24 mmoles). Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla, y se concentraron las aguas madres. El compuesto del título (5 mg, rendimiento 7%) se obtuvo aislando mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 1:1).

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.36-8.30 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.24-6.88 (m, 6H), 6.46 y 6.03 (s, 1H), 5.74 y 5.39 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.80 y 4.75 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.05-1.55 (m, 6H), 1.15-0.84 (m, 4H). m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>.

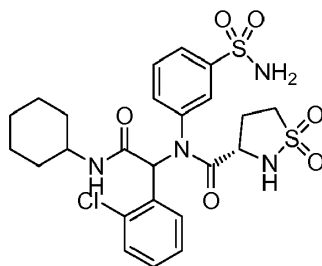
35

**Ejemplo 20: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N-(4-cianopiridin-2-il)aminosulfonyl)fenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



40

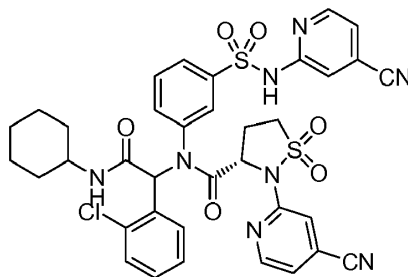
Etapa A: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-N-(3-aminosulfonil)-isotiazolidin-3-carboxamida



5 Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el material de partida 3-fluoro-5-aminopiridina se reemplazó por 3-aminobencenosulfonamida, para proporcionar el producto diana con un rendimiento del 53%.

m/z = 569 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa B: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N-(4-cianopiridin-2-il)aminosulfonil)fenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

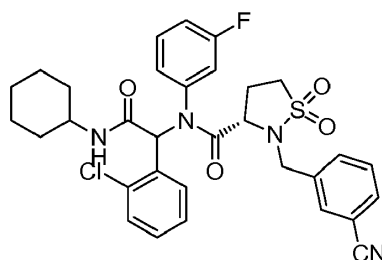


15 Con referencia a la Etapa F del Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 25%.

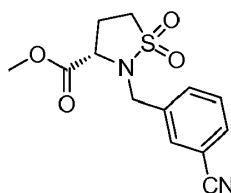
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60-6.60 (m, 14H), 6.41-6.39 (s, 1H), 6.18-5.56 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.60-2.24 (m, 2H), 2.00-0.80 (m, 10H).

20 m/z = 773 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 21: 1,1-dióxido de (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(3-cianofeniletíl)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**



Etapa A: 1,1-dióxido de (S)-2-(3-cianofeniletíl-2-il)isotiazolidin-3-carboxilato de metilo

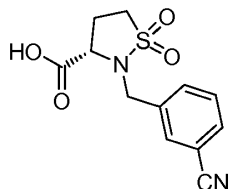


30 1,1-Dióxido de (S)-isotiazolidin-3-carboxilato de metilo (179 mg, 1.0 mmoles), bromuro de 3-cianobencilo (392 mg, 2.0 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (37 mg, 0.1 mmoles) se disolvieron en DMF (3 ml). La disolución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó añadiendo agua, se extrajo con acetato de

etilo, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se obtuvo aisándolo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto diana (260 mg, rendimiento 88%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 15.6 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 3H) 3.40-3.25 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.66-2.42 (m, 2H).

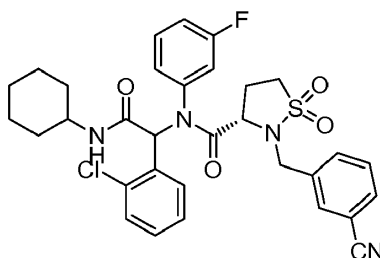
Etapa B: 1,1-dióxido del ácido (S)-2-(3-cianofeniletíl)isotiazolidin-3-carboxílico



10 Con referencia a la Etapa B en el Ejemplo 11, el producto diana se obtuvo con un rendimiento del 75%.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.81 (s, 1H), 7.77-7.54 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.49-2.26 (m, 1H).

Etapa C: 1,1-dióxido de (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(3-cianofeniletíl)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

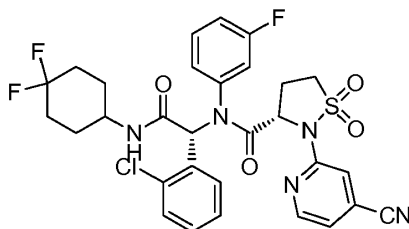


20 Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 79%.

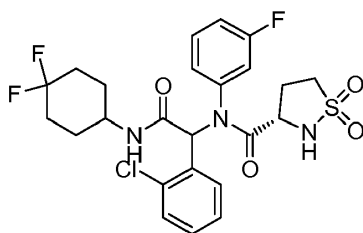
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80-6.75 (m, 12H), 6.41 y 6.37 (s, 0.5 y 0.5H), 5.41 y 5.35 (m, 0.5 y 0.5H), 4.62 y 4.53 (d, *J* = 16, 0.5 y 0.5H), 4.15 y 4.04 (d, *J* = 15.2, 16, 0.5 y 0.5H), 3.96-3.78 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.79-1.45 (m, 4H), 1.40-1.02 (m 4H).

*m/z* = 623 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 22: 1,1-dióxido de (6S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

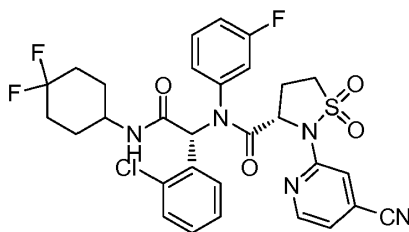


35 Etapa A: 1,1-dióxido de (6S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)isotiazolidin-3-carboxamida



Con agitación a temperatura ambiente, en MeOH (6.0 ml), se mezclaron 2-cloro-benzaldehído (85 mg, 0.605 mmoles) y 3-fluoroanilina (67 mg, 0.605 mmoles) durante 30 min. Se añadió 1,1-dióxido del ácido (S)-isotiazolinona-3-carboxílico (150 mg, 0.908 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano (88 mg, 0.605 mmoles) y de agitación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. El 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)isotiazolidin-3-carboxamida (114 mg, rendimiento 34.7%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa, se obtuvo aislando mediante cromatografía en columna de gel de sílice.  $m/z = 544 [M+H]^+$ .

Etapa B: 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida

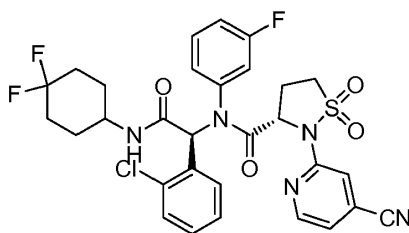


Se añadieron 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)isotiazolidin-3-carboxamida (114 mg, 0.210 mmoles), 2-bromo-4-cianopiridina (47 mg, 0.252 mmoles), yoduro cuproso (21 mg, 0.11 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (19 mg, 0.21 mmoles) y carbonato de cesio (206 mg, 0.63 mmoles) a un reactor de tubo sellado, se le añadió dioxano (8 ml), se le introdujo gas nitrógeno durante 5 min, el tubo se selló, y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante la noche. Una vez eliminado el disolvente, se realizó la cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para proporcionar un producto racémico, que entonces se sometió a cromatografía de capa fina (DCM:EA = 8:1), para proporcionar el compuesto quiral puro 1,1-dióxido de (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (39 mg, rendimiento 28.7%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.55$  (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 7.07 (dd,  $J = 24.5, 16.7$  Hz, 2H), 6.95-6.69 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.70 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.07-1.64 (m, 5H), 1.41-1.17 (m, 3H).

$m/z = 646 [M+H]^+$ .

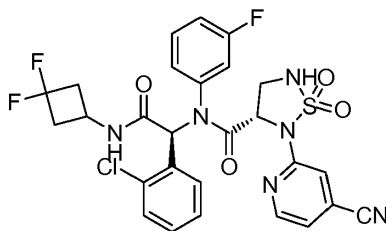
**Ejemplo 23:** 1,1-dióxido de (6)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida



En la Etapa B del Ejemplo 22, se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino))-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-isotiazolidin-3-carboxamida (40 mg, rendimiento 29.4%) aislando mediante cromatografía de capa fina.

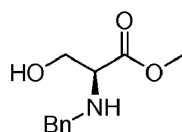
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.46$  (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 6H), 6.45 (s, 1H), 5.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 2H), 0.88 (s, 1H).

$m/z = 646 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 24: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida**

5

Etapa A: (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxiopropionato de metilo



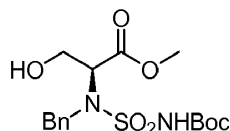
10 Con agitación a temperatura ambiente, se añadieron benzaldehído (13.6 g, 128.6 mmoles) y sulfato de sodio anhidro (6.0 g) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, que contenía una disolución de la mezcla de hidrocloreto de éster metílico de L-serina (20 g, 128.6 mmoles) y trietilamina (13 g, 128.6 mmoles) en diclorometano. Se agitaron para que reaccionaran durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró y se concentró. El residuo concentrado se disolvió añadiendo metanol, y se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (4.86 g, 128.6 mmoles) en porciones bajo un baño de hielo. Se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el metanol, y se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxiopropionato de metilo (20.6 g, rendimiento 77%).

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.26 (m, 5H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.8-3.72 (m, 6H), 3.61 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 6.8, 6.4 Hz, 1H).

25

Etapa B: (S)-2-(bencil-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfonyl)amino)-3-hidroxiopropionato de metilo



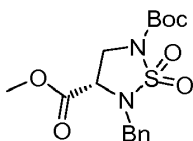
30 Con agitación en un baño de hielo, se añadieron trietilamina (7.25 g, 71.69 mmoles) y clorosulfonylcarbamato de terc-butilo (10.3 g, 47.79 mmoles) a una disolución de (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxiopropionato de metilo (10.0 g, 47.79 mmoles) en diclorometano. Se hicieron reaccionar con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se diluyó añadiendo diclorometano, se paralizó añadiendo agua, y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo (S)-2-(bencil-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfonyl)amino)-3-hidroxiopropionato de metilo (6.43 g, rendimiento 35%) aislando mediante cromatografía en columna.

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44-7.28 (m, 6H), 4.67 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

40

Etapa C: 1,1-dióxido de (S)-5-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo



45

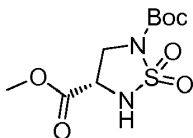
Con agitación en un baño de hielo, se añadió DIAD (4.0 g, 19.84 mmoles) a una disolución de (S)-2-(bencil-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfonyl)amino)-3-hidroxiopropionato de metilo (6.42 g, 16.54 mmoles) y trifetilfosfina (5.2 g, 19.84 mmoles) en diclorometano. Se hicieron reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se diluyó con diclorometano, se paralizó con agua, y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El

compuesto diana (5.77 g, rendimiento 94.3%) se obtuvo aislando mediante cromatografía en columna.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43-7.28 (m, 5H), 4.54 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

5

Etapa D: 1,1-dióxido de (S)-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo



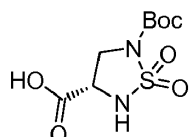
10 Con agitación a temperatura ambiente, se añadió paladio sobre carbono al 10% en peso (10 g) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-5-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo en diclorometano (2.97 g, 8.02 mmoles). El gas se cambió 10 veces mediante una bomba de agua de circulación. Bajo la protección de gas hidrógeno, se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró y se concentró. Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo (1.49 g, rendimiento 66%) aislando mediante cromatografía en columna.

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16, 7.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

20

Etapa E: 1,1-dióxido del ácido (S)-5-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico



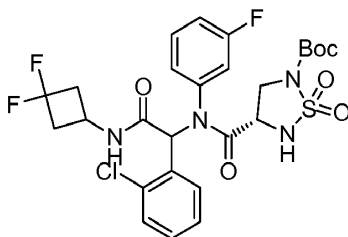
25 Con agitación en un baño de hielo, se añadió hidróxido de litio monohidratado (342 mg, 14.27 mmoles) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo (800 mg, 2.854 mmoles) en 10 ml de metanol/agua (siendo la relación en volumen 5/1). Se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria. El sistema se ajustó a un pH inferior a 3 con HCl 4 N, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo 1,1-dióxido del ácido (S)-5-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico (759 mg, rendimiento 100%) aislando mediante cromatografía en columna.

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.39-5.33 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

35

Etapa F: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida



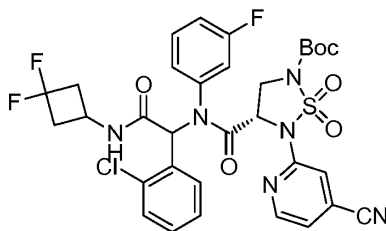
40

Con agitación a temperatura ambiente, en MeOH (6.0 ml), se mezclaron 2-cloro-benzaldehído (400 mg, 2.85 mmoles) y 3-fluoroanilina (317 mg, 2.85 mmoles), y se agitaron durante 30 min. Se les añadió 1,1-dióxido del ácido (S)-5-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico (759 mg, 2.85 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se le añadió 1,1-difluoro-4-isocianociclobutano (333 mg, 2.85 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (578 mg, rendimiento 32.9%) aislando mediante cromatografía en columna.

45

50 m/z = 617 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa G: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida



5

1,1-Dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (570 mg, 0.924 mmoles), 2-bromo-4-cianopiridina (186 mg, 1.10 mmoles), yoduro cuproso (88 mg, 0.462 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (82 mg, 0.924 mmoles) y carbonato de cesio (903 mg, 2.772 mmoles) se añadieron a un reactor de tubo sellado, se le añadió dioxano (8 ml), se le introdujo gas nitrógeno durante 5 min, y el tubo se selló para que reaccionaran durante la noche a 80°C. Se eliminó el disolvente. Se obtuvo 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (190 mg, rendimiento 28.6%) mediante cromatografía en columna (PE:EA = 1:1).

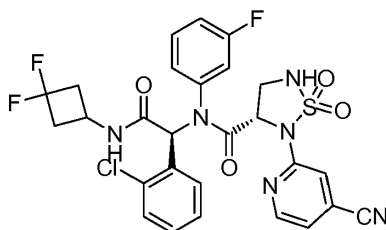
10

15

m/z = 719 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa H: 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida

20



25

Con agitación en un baño de hielo, se añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml) a una disolución de 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-terc-butoxicarbonil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (190 mg, 0.264 mmoles) en diclorometano. Bajo la protección de nitrógeno gaseoso, se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró. Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (7 mg, rendimiento 4.3%) aislando mediante cromatografía en columna.

30

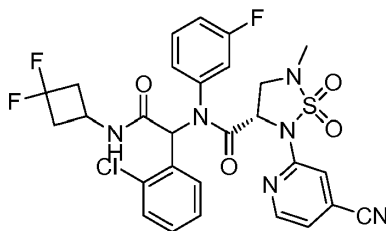
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.10-6.83 (m, 4H), 6.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.25 (d, J = 39.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.68-3.46 (m, 1H), 3.17-2.90 (m, 2H), 2.45 (m, 2H).

35

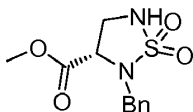
m/z = 619 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25:** 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida

40



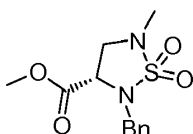
Etapas A: 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo



- 5 Con agitación en un baño de hielo, se añadió ácido trifluoroacético (15.0 ml) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-5-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 4-metilo (2.8 g, 7.559 mmoles) en diclorometano. Bajo la protección de nitrógeno gaseoso, se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró. Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (1.54 g, rendimiento 75.5%) aislando mediante cromatografía en columna.

10

Etapas B: 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo



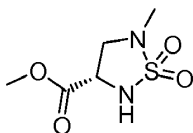
- 15 Con agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (629 mg, 4.44 mmoles) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 2.22 mmoles) y carbonato de potasio (920 mg, 6.66 mmoles) en DMF (6 ml). Bajo la protección de nitrógeno gaseoso, se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se diluyó con acetato de etilo, se paralizó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (616 mg, rendimiento 97.6%) aislando mediante cromatografía en columna.

20

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.31 (m, 5H), 4.48 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 8, 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 10, 9.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

25

Etapas C: 1,1-dióxido de (S)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo



30

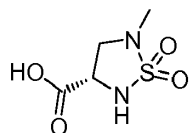
- 35 Con agitación a temperatura ambiente, se añadió paladio sobre carbono al 10% en peso (300 mg) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-2-bencil-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (616 mg, 2.166 mmoles) en diclorometano. El gas se cambió 10 veces mediante una bomba de agua de circulación. Bajo la protección de gas hidrógeno, se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró y se concentró. Se obtuvo 1,1-dióxido de (S)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (342 mg, rendimiento 81.4%) aislando mediante cromatografía en columna.

35

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.19-5.13 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 10.4, 10.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H).

40

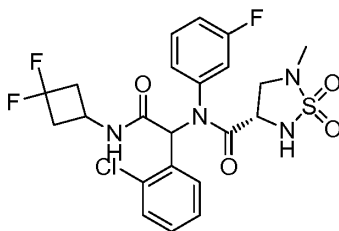
Etapas D: 1,1-dióxido del ácido (S)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico



- 45 Con agitación en un baño de hielo, se añadió hidróxido de litio monohidratado (210 mg, 8.755 mmoles) a una disolución de 1,1-dióxido de (S)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxilato de metilo (340 mg, 1.751 mmoles) en 10 ml de metanol/agua (siendo la relación en volumen 5/1). Se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se eliminó el metanol mediante evaporación rotatoria. El sistema se ajustó a un pH inferior a 3 con HCl 4 N, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo 1,1-dióxido del ácido (S)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico (315 mg, rendimiento 100%) aislando mediante cromatografía en columna.

50

Etapa E: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida



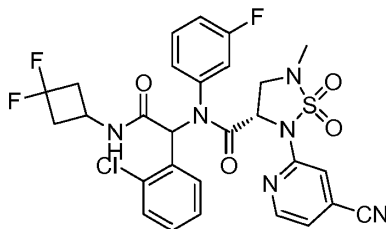
5

Con agitación a temperatura ambiente, se mezclaron 2-cloro-benzaldehído (156 mg, 1.11 mmoles) y 3-fluoroanilina (124 mg, 1.11 mmoles) en MeOH (6.0 ml) durante 30 min. Se le añadió 1,1-dióxido de ácido (5)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxílico (200 mg, 1.11 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se le añadió 1,1-difluoro-4-isocianociclobutano (130 mg, 1.11 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (240 mg, rendimiento 41.0%) aislando mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.63-7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.14-6.92 (m, 4H), 6.78-6.6 (m, 1H), 6.55 (s, 0.5H), 6.34 (s, 0.5H), 6.14 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 6.01 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.72-5.52 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.09-2.80 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 2H).

m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa F: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida



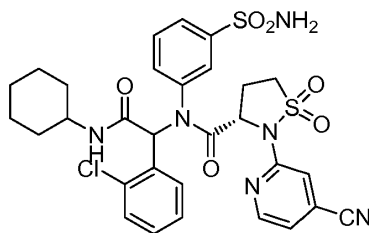
25

1,1-Dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (140 mg, 0.264 mmoles), 2-bromo-4-cianopiridina (91 mg, 0.291 mmoles), yoduro cuproso (50 mg, 0.132 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (42 mg, 0.264 mmoles) y carbonato de cesio (441 mg, 0.792 mmoles) se añadieron a un reactor de tubo sellado, se le añadió dioxano (8 ml), se le introdujo gas nitrógeno durante 5 min, y el tubo se selló para que reaccionaran durante la noche a 80°C. Se eliminó el disolvente. Se obtuvo 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-carboxamida (81 mg, rendimiento 48.5%) mediante cromatografía en columna (PE:EA = 1:1).

35

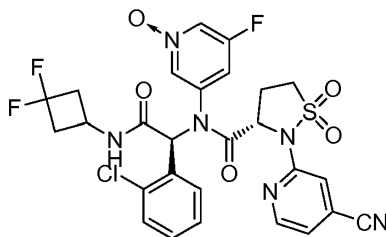
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.55-8.47 (m, 1H), 7.90-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 7.34 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.29-7.16 (m, 4H), 7.14 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.95-4.73 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.0-2.81 (m, 4H), 2.41-2.31 (m, 2H).

m/z = 633 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26: 1,1-dióxido de (3S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-aminosulfonilfenil)-isotiazolidin-3-carboxamida**

5 Con referencia a la Etapa E en el Ejemplo 1, los materiales de reacción isocianuro de 2,2-difluorociclobutilo, 3-amino-5-fluoropiridina y 1,1-dióxido del ácido (S)-isotiazolidin-3-carboxílico se reemplazaron por isocianuro de ciclohexilo, 3-aminobencenosulfonamida y 1,1-dióxido del ácido (S)-2-(4-cianopiridin-2-il)isotiazolidin-3-carboxílico (preparado en la Etapa B del Ejemplo 11), respectivamente. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 36%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14-6.84 (m, 12H), 6.52 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.17-0.94 (m, 2H). m/z = 671 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27: 1-óxido de 3-((S)-N-((S)-2-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-1,1-dioxoisotiazolidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridina**

20 Se añadieron 1,1-dióxido de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-isotiazolidin-3-carboxamida (50 mg, 0.081 mmoles, preparado en el Ejemplo 2) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (28 mg, 0.16 mmoles) al diclorometano (10 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante concentración a vacío, y el residuo se aisló mediante cromatografía de capa fina (EA) de gel de sílice para proporcionar 1-óxido de 3-((S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cianopiridin-2-il)-1,1-dioxoisotiazolidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridina (22 mg, rendimiento 43%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 8.48-8.41 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.01 (s, 0.5H), 5.90 (s, 0.5H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.61-2.38 (m, 4H).

m/z = 635 [M+H]<sup>+</sup>.

**35 Experimentos de bioactividad**Ensayo de enzimas:

40 La resazurina es un colorante redox tradicional, y después de una reacción redox, se puede reducir desde una resazurina azul sin fluorescencia a una sustancia fluorescente rosa, resorufina, que se puede medir y cuantificar con la unidad de fluorescencia relativa (RFU) de un fluorofotómetro (E<sub>x</sub> = 530-570 nm, E<sub>m</sub> = 590-620 nm). En la actualidad, la resazurina se usa ampliamente para determinar la viabilidad de bacterias, células, etc., y la detección de la actividad enzimática de la oxidoreductasa. Detectamos la disminución del cofactor NADPH para determinar la actividad inhibitoria de un compuesto contra IDH1m, y detectamos la generación del cofactor NADPH para determinar la actividad inhibitoria de un compuesto contra IDH WT. El compuesto se preincubó con IDH1m y NADPH, y después se inició la reacción añadiendo α-KG y se llevó a cabo durante cierto tiempo en condiciones lineales. Después, se le añadieron diaforasa (lipoamida deshidrogenasa) y el sustrato correspondiente resazurina para su detección. La lipoamida deshidrogenasa terminó la reacción de IDH1m al disminuir el cofactor disponible NADPH, que se oxidaba de NADPH a NADP, y redujo la resazurina a resorufina muy fluorescente. La cantidad de cofactor NADPH restante después de un tiempo de reacción específico se cuantificó mediante un fluoróforo fácilmente detectable.

El compuesto se preincubó con IDH-WT y NADP, y después se inició la reacción añadiendo ácido isocítrico, diaforasa (lipoamida deshidrogenasa) y el sustrato correspondiente resazurina, y se llevó a cabo durante cierto tiempo en condiciones lineales, y después se detectó la cantidad de sustancia fluorescente. NADP se redujo a NADPH en este experimento, y este último redujo la resazurina a resorufina muy fluorescente bajo la acción de la lipoamida deshidrogenasa. La cantidad del cofactor NADPH generado después de un tiempo de reacción específico se cuantificó mediante un fluoróforo detectable, para calcular el efecto inhibitor del compuesto sobre IDH-WT.

La operación específica fue como sigue: se añadieron 2.5  $\mu$ l del compuesto diluido en un gradiente de 3 veces a una placa de 384 pocillos, seguido de la adición de 5  $\mu$ l del amortiguador de reacción (Tris-HCl 20 mM, pH 7.5; NaCl 150 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; BSA (seroalbúmina bovina) 0.4 mg/ml; y DTT (ditiotreitól) 2 mM) que contiene IDH1 (R132H/R132C) 40 nM y NADPH 20  $\mu$ M. Después, la mezcla de ensayo anterior se incubó a 23°C durante 16 horas, y después se añadieron 2.5  $\mu$ l del amortiguador de reacción que contenía  $\alpha$ -KG 4 mM para iniciar la reacción. Después de incubarlos durante 60 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 5  $\mu$ l de la mezcla de terminación (diaforasa 0.4 U/ml y resazurina 20  $\mu$ M) formulada con el amortiguador de reacción para convertir la resazurina en resorufina, para medir la cantidad del NADPH restante. Después de incubar a 23°C durante 10 minutos, se determinaron los valores de fluorescencia a través de Flexstation 3 a Ex535/Em595. La actividad enzimática de cada compuesto se determinó respectivamente a 12 concentraciones, y los datos se calcularon usando el software GraFit6.0 (Erithacus Software) para obtener el valor de IC<sub>50</sub> de cada compuesto.

#### Determinación de 2-HG:

En presencia de 2-HG, la fosfoglicerato deshidrogenasa PHGDH puede reducir NAD a NADPH, y este último puede determinarse cuantitativamente por lipoamida deshidrogenasa y su sustrato, resazurina.

La célula HT-1080 es una línea celular de fibrosarcoma humano con una mutación de IDH1 (R132C). La célula U87 es una línea celular de glioblastoma humano con una mutación de IDH1 (R132H). Se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 unidades/ml y estreptomocina 0.1 mg/ml.

Las células se digirieron con tripsina, y se inocularon en una placa de 6 pocillos a una densidad de  $5 \times 10^5$ , y se cultivó durante la noche en una incubadora a 37°C. Al día siguiente, se le añadió el compuesto de ensayo (la concentración final de DMSO es 0.1%), y se cultivó durante otras 24 horas. El medio de cultivo de cada muestra se succionó y se centrifugó a 1000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se succionó para detectar el contenido de 2-HG en el mismo. Además, las células se lavaron con PBS (disolución salina amortiguada con fosfato), se digirieron con tripsina y se recogieron. Después de lavar las células recolectadas con PBS una vez, se llevó a cabo la determinación del contenido de 2-HG intracelular.

El método para determinar el 2-HG intracelular fue el siguiente: las células se resuspendieron con 300  $\mu$ l de amortiguador de reacción (Tris-HCl 40 mM, pH 8.5; NaCl 150 mM), y se rompieron mediante ultrasonidos. Se centrifugaron durante 10 min a 12,000 rpm y 4°C para eliminar las sustancias insolubles. Se succionaron 25  $\mu$ l de sobrenadante para determinar la concentración de proteína mediante un kit BCA. Se transfirieron otros 200  $\mu$ l de sobrenadante a un nuevo grupo de tubos de centrifuga, a cada uno de los cuales se le añadió 4  $\mu$ l de HCl 3 M, se colocó a temperatura ambiente durante 5 min y se centrifugó a 12,000 rpm durante 5 min a temperatura ambiente. Se succionaron 100  $\mu$ l de sobrenadante y se transfirieron a una placa de fondo en "V" de 96 pocillos, y se añadieron 3.6  $\mu$ l de base Tris 2 M (trometamina) a cada pocillo, se colocó a temperatura ambiente durante 5 min y se centrifugó a 12,000 rpm durante 2 min. El pH fue aproximadamente igual a 8.0 mediante la detección por papel de ensayo de pH.

Preparación de la curva estándar de 2-HG: la disolución madre de 2-HG se diluyó hasta 500  $\mu$ M con amortiguador de reacción, y después se extrajeron 200  $\mu$ l de la misma para una dilución en gradiente de 2 veces, 10 concentraciones en total. Las siguientes operaciones fueron las mismas que las descritas anteriormente, incluyendo las etapas para el tratamiento con ácido y neutralización con álcalis.

Las muestras mencionadas anteriormente, las muestras de células de ensayo o las muestras estándar, se diluyeron en 5 veces, y después se tomaron 5  $\mu$ l de cada muestra y se añadieron a una placa de 384 pocillos. Se añadieron 10  $\mu$ l de la mezcla de detección (PHGDH 8  $\mu$ M (fosfoglicerato deshidrogenasa); NAD 0.5 mM; diaforasa 0.1 U/ml; y resazurina 10  $\mu$ M) a cada pocillo, y se hicieron reaccionar durante 60 min a 23°C. Los valores de fluorescencia se determinaron mediante Flexstation 3 a Ex535/Em595.

Los valores de fluorescencia medidos se compararon después de ser corregidos con las concentraciones de proteína de las muestras correspondientes.

El método para determinar el 2-HG extracelular fue el siguiente: se tomaron 500  $\mu$ l de cada sobrenadante del medio de cultivo. Se añadieron 10  $\mu$ l de HCl 3 M a cada tubo y se colocaron durante 5 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 18  $\mu$ l de base Tris 2 M a cada tubo, y se colocaron durante 5 min a temperatura ambiente.

Se centrifugó a 12,000 rpm durante 2 min. El pH fue aproximadamente igual a 8.0, detectado por papel de ensayo de pH. Preparación de la curva estándar de 2-HG: la disolución madre de 2-HG se diluyó hasta 500 µM con medio completo, y después se extrajeron 500 µl de la misma para una dilución en gradiente de 2 veces, 10 concentraciones en total. Las siguientes operaciones fueron las mismas que las descritas anteriormente, incluyendo las etapas para el tratamiento con ácido y neutralización con álcalis. Las muestras mencionadas anteriormente, las muestras de sobrenadante del cultivo de ensayo o las muestras estándar se diluyeron en 5 veces, y después se tomaron 5 µl de las mismas, y se añadieron a una placa de 384 pocillos. Se añadieron 10 µl de la mezcla de detección (PHGDH 8 µM; NAD 0.5 mM; diaforasa 0.1 U/ml; y resazurina 10 µM) a cada pocillo, y se hizo reaccionar durante 60 min a 23°C. Los valores de fluorescencia se determinaron mediante Flexstation 3 a Ex535/Em595.

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se analizaron según los métodos biológicos en la presente memoria, y los resultados son los siguientes:

1. Las actividades inhibitoras (IC<sub>50</sub>) de los compuestos contra mutantes de IDH1 (R132H y R132C) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo nº	IDH1(R132H) IC <sub>50</sub> (nM)	IDH1(R132C) IC <sub>50</sub> (nM)
1	<10000	--
2	<20	<20
3	<500	--
4	<20	--
5	<1000	--
6	<20	--
7	<500	--
8	<20	--
9	<1000	--
10	<20	--
11	<500	--
12	<20	<20
13	<1000	--
14	<20	--
15	<500	--
16	<20	--
17	<10000	--
18	<100	--
19	<1000	--
20	<20	--
21	<10000	--
22	<1000	--
23	<20	--
24	<20	--
25	<20	--
26	<20	--
27	<20	--

Nota: -- significa no determinada.

2. Los resultados inhibitorios del compuesto en el Ejemplo 2 sobre 2-HG en células HT-1080 mutadas en IDH1 se muestran en la figura 1. Los resultados inhibitorios del compuesto en el Ejemplo 2 sobre 2-HG fuera de las células HT-1080 mutadas en IDH1 se muestran en la figura 2.

3. Los resultados inhibitorios del compuesto en el Ejemplo 2 sobre 2-HG en células U87 mutadas en IDH1 se muestran en la figura 3.

4. Las actividades inhibitoras (IC<sub>50</sub>) del compuesto en el Ejemplo 2 en células U87 mutadas en IDH1 se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Compuesto	U87/IDH1 (R132H) IC <sub>50</sub> (nM)
AG-120	46
El compuesto en el Ejemplo 2	6.7

Experimentos farmacocinéticos

5 Las ratas SD macho procedieron de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., y se dividieron en grupos (3 ratas por grupo). A las ratas se les administró intragástricamente la suspensión de la muestra de ensayo (5 mg/kg) mediante una única administración peroral, respectivamente. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de este estudio. El período de tiempo de ayuno fue desde 10 horas antes de la administración hasta 4 horas después de la administración. Se tomaron muestras de sangre a las 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. Después, las ratas se anestesiaron con isoflurano usando una máquina de anestesia para animales pequeños, y después se extrajeron 0.3 ml de muestras de sangre completa del plexo venoso del fondo. Las muestras de sangre se colocaron en tubos con anticoagulante de heparina, y se centrifugaron durante 5 min a 4°C y 4000 rpm. El plasma se transfirió a tubos de centrifuga, y se almacenó a -80°C hasta el análisis. Las muestras en plasma se extrajeron mediante precipitación de proteínas. El extracto líquido se analizó mediante LC-MS/MS, en la que las condiciones de HPLC fueron las siguientes: caudal 0.4 ml/min; fase móvil A: agua/ácido fórmico (99.9/0.1, v/v); fase móvil B: acetonitrilo/ácido fórmico (99.9/0.1, v/v); volumen de inyección: 5 µl; temperatura de la columna: RT; temperatura del muestreador automático: RT; tiempo de ejecución: 2.5 min.

20 Los datos de PK del compuesto en el Ejemplo 12 y AG-120 se muestran en la Tabla 3:

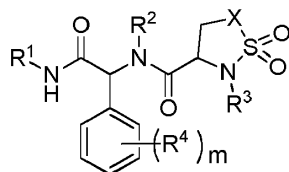
Tabla 3

	Ejemplo 12	AG-120
Género de las ratas	Macho	Macho
Dosis oral (mg/kg)	5	5
T <sub>1/2</sub> (h)	10.7	3.28
T <sub>max</sub> (h)	4.0	0.67
C <sub>max</sub> (ng/ml)	556	719
AUC <sub>INF obs</sub> (h*ng/ml)	10567	6315
Formulación de formas de dosificación	0.5% de MC, 0.2% de Tween80	

25 A partir de los datos de PK, se puede saber que el compuesto en el Ejemplo 12 tuvo una exposición al fármaco en plasma mucho más alta que la de AG-120 a la misma dosis oral. La vida media del compuesto en el Ejemplo 12 fue de hasta 10.7 horas, y las propiedades farmacocinéticas del mismo fueron significativamente superiores a las del AG-120.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula I o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,

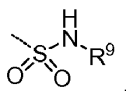


(I) ;

5

en la que

- 10 X se selecciona de entre CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona de entre cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>6</sup>;
- 15 R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>;
- 20 R<sup>3</sup> se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>;
- 25 R<sup>4</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, haloalquilo de C<sub>1-3</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>6</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;
- 30 R<sup>7</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, oxo,



- 35 alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;
- R<sup>8</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquino de C<sub>2-6</sub>;
- 40 R<sup>9</sup> se selecciona de entre H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>10</sup>;
- 45 R<sup>10</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;
- m es 0 o 1; preferentemente,
- X se selecciona de entre CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;
- 50 R<sup>1</sup> se selecciona de entre cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>6</sup>;
- 55 R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>;

5

R<sup>4</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, haloalquilo de C<sub>1-3</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

10

R<sup>6</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo N-sustituido, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

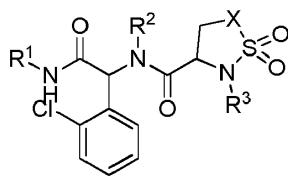
15

R<sup>8</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>;

m es 0 o 1.

20

2. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula II,



(II)

;

25

en la que

X se selecciona de entre CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

30

R<sup>1</sup> se selecciona de entre cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>;

35

R<sup>3</sup> se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>;

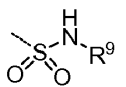
40

R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

45

R<sup>7</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, oxo,



50

alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>;

55

R<sup>9</sup> se selecciona de entre H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo, o heteroarilo

de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>10</sup>;

5 R<sup>10</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>; preferentemente,

X se selecciona de entre CH<sub>2</sub> o NR<sup>5</sup>;

10 R<sup>1</sup> se selecciona de entre cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>6</sup>;

15 R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>;

20 R<sup>3</sup> se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, fenil-CH<sub>2</sub>-, o heteroaril-CH<sub>2</sub>- de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N u O o S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>6</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

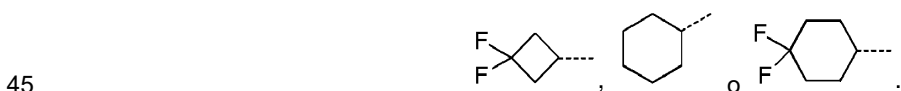
R<sup>7</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo N-sustituido, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

30 R<sup>8</sup> se selecciona de entre halógeno, amino, hidroxilo, ciano, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>.

3. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, X se selecciona de entre CH<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>).

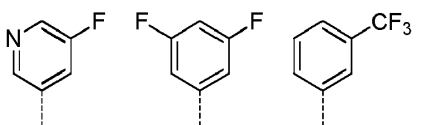
35 4. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo; preferentemente, R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidrógeno o metilo.

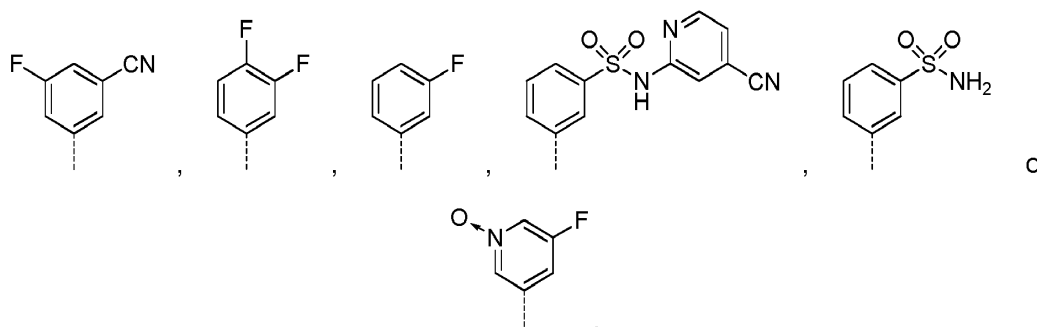
40 5. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, R<sup>1</sup> se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>6</sup>; preferentemente, R<sup>1</sup> se selecciona de entre ciclobutilo o ciclohexilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 F; más preferentemente, R<sup>1</sup> se selecciona de entre



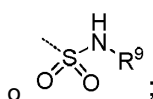
6. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, R<sup>6</sup> se selecciona de entre F, Cl o Br.

50 7. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacínilo, piracínilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo o triacínilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>; preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona de entre fenilo o piridilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>7</sup>; más preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona de entre



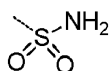


5 8. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, R<sup>7</sup> se selecciona de entre F, Cl, Br, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, oxo



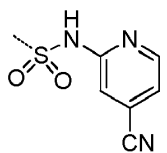
10

preferentemente, R<sup>7</sup> se selecciona de entre fluoro, ciano, triclorometilo, oxo,



15

o



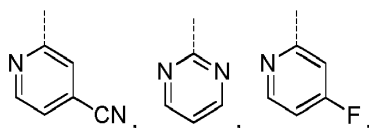
20 9. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, R<sup>9</sup> se selecciona de entre H, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, piracinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo o triacinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>10</sup>; preferentemente, R<sup>9</sup> se selecciona de entre piridilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>10</sup>.

25

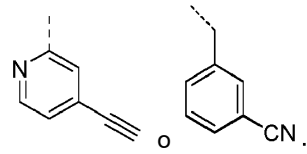
10. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, R<sup>10</sup> se selecciona de entre ciano.

30 11. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, R<sup>3</sup> se selecciona de entre fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, piracinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, triacinilo, bencilo, furanilmetileno, tienilmetileno, pirrolilmetileno, pirazolilmetileno, imidazolilmetileno, piridilmetileno, pirimidinilmetileno, piridacinilmetileno, piracinilmetileno, tiazolilmetileno, isotiazolilmetileno, oxazolilmetileno, isoxazolilmetileno, tetrazolilmetileno o triacinilmetileno, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>; preferentemente, R<sup>3</sup> se selecciona de entre piridilo, pirimidilo o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre R<sup>8</sup>; más preferentemente, R<sup>3</sup> se selecciona de entre

35



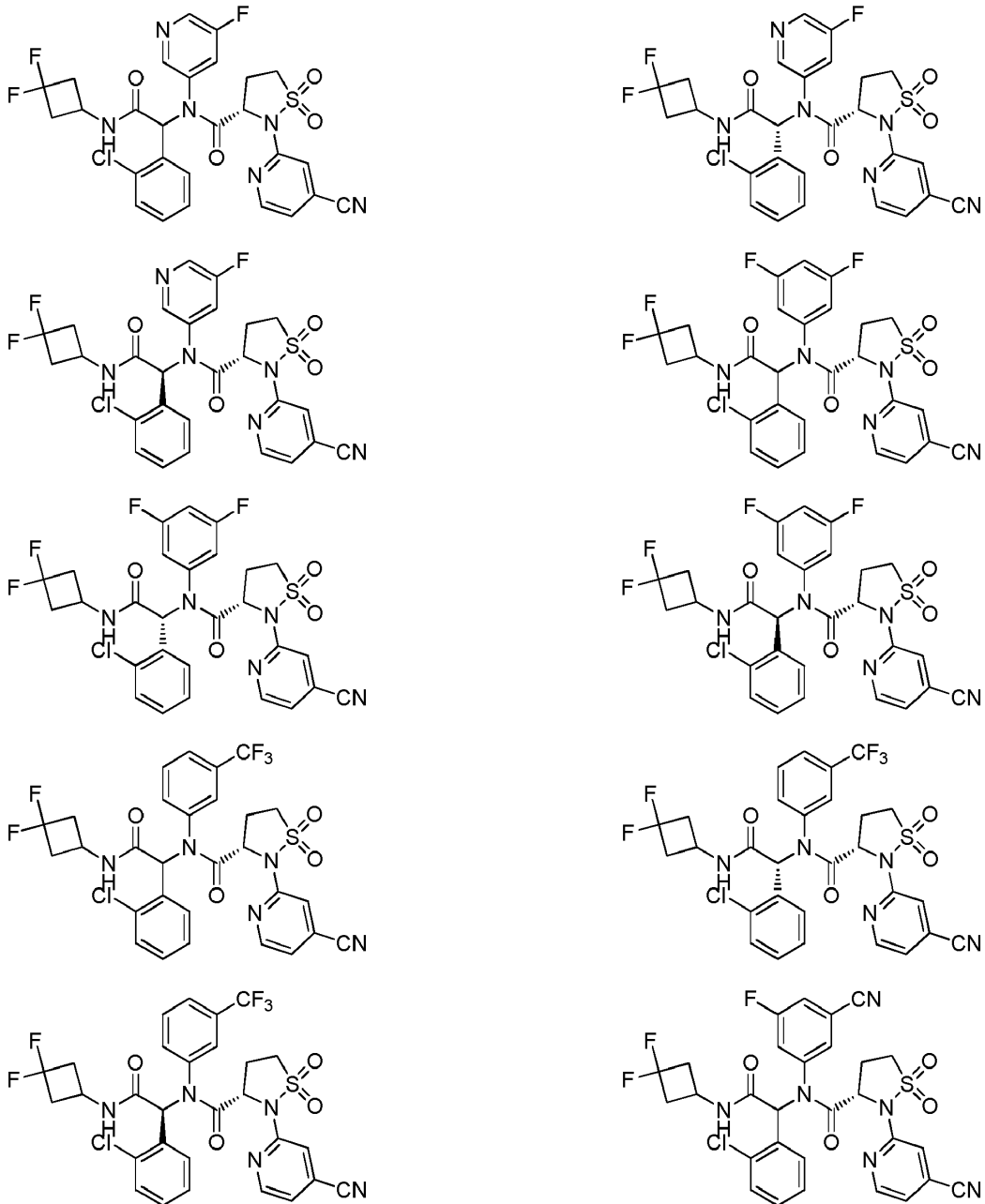
40

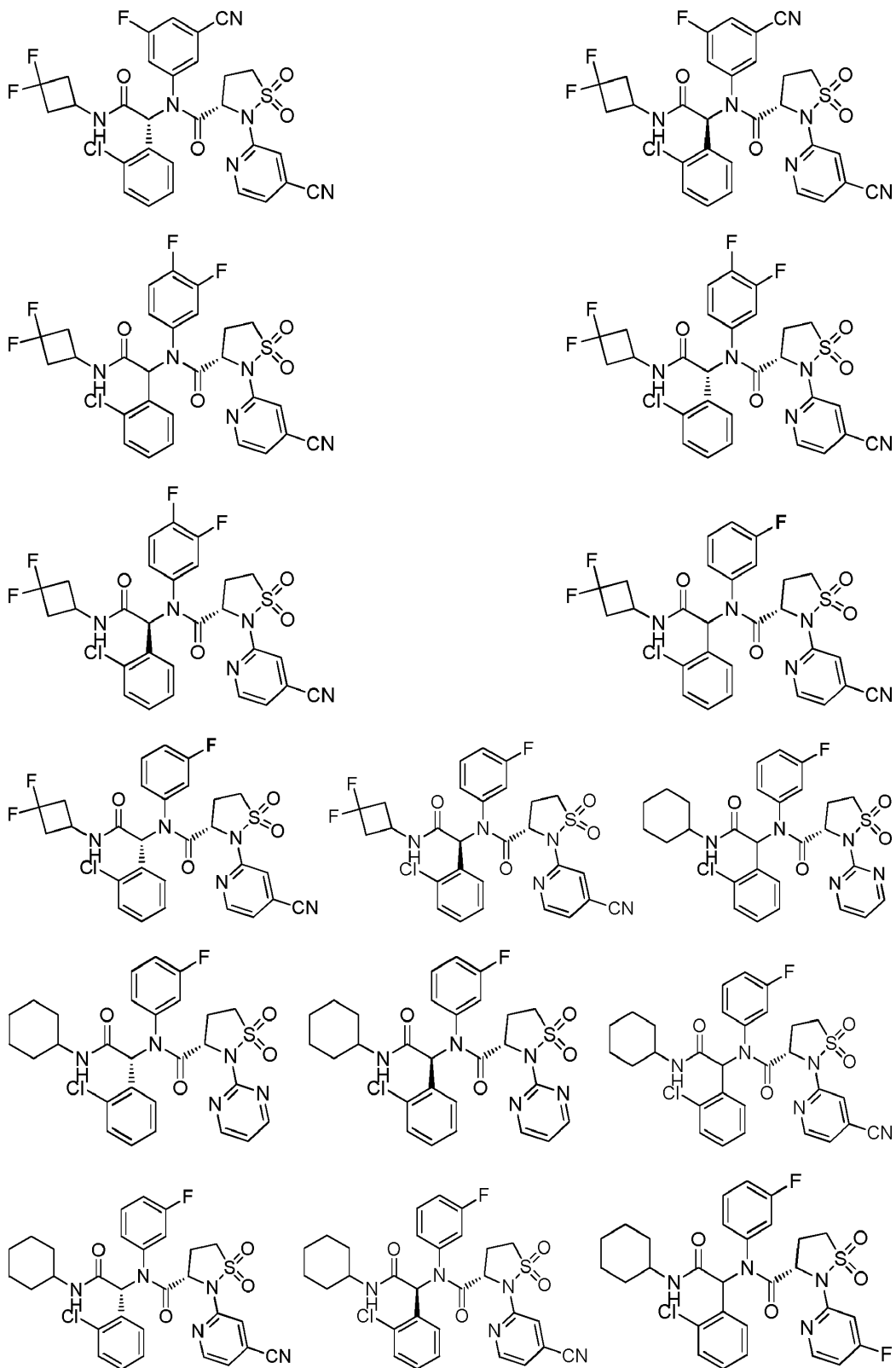


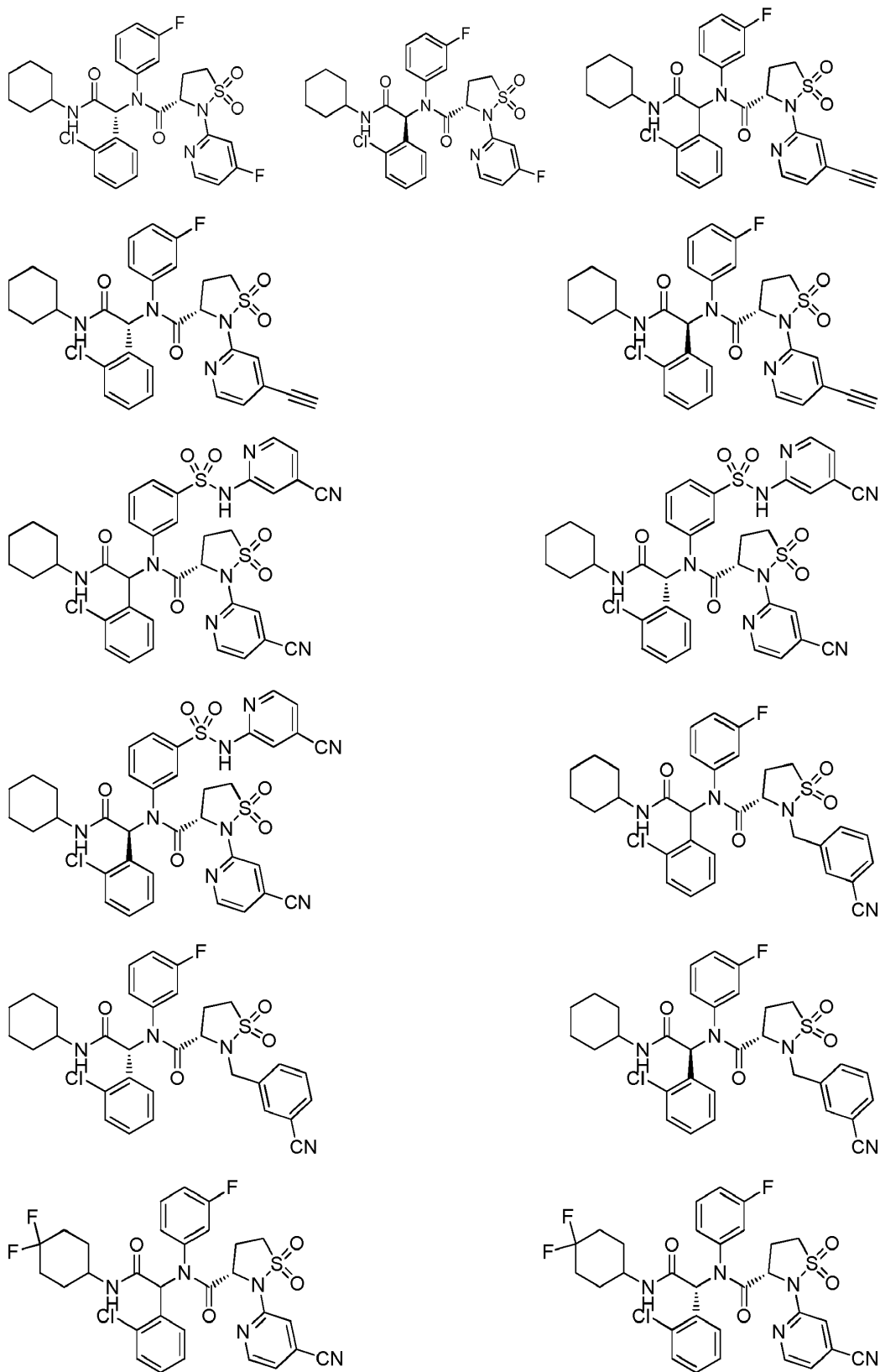
12. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, R<sup>8</sup> se selecciona de entre F, Cl, Br, ciano, etinilo, 1-propinilo o 1-butinilo; preferentemente, R<sup>8</sup> se selecciona de entre F, ciano o etinilo.

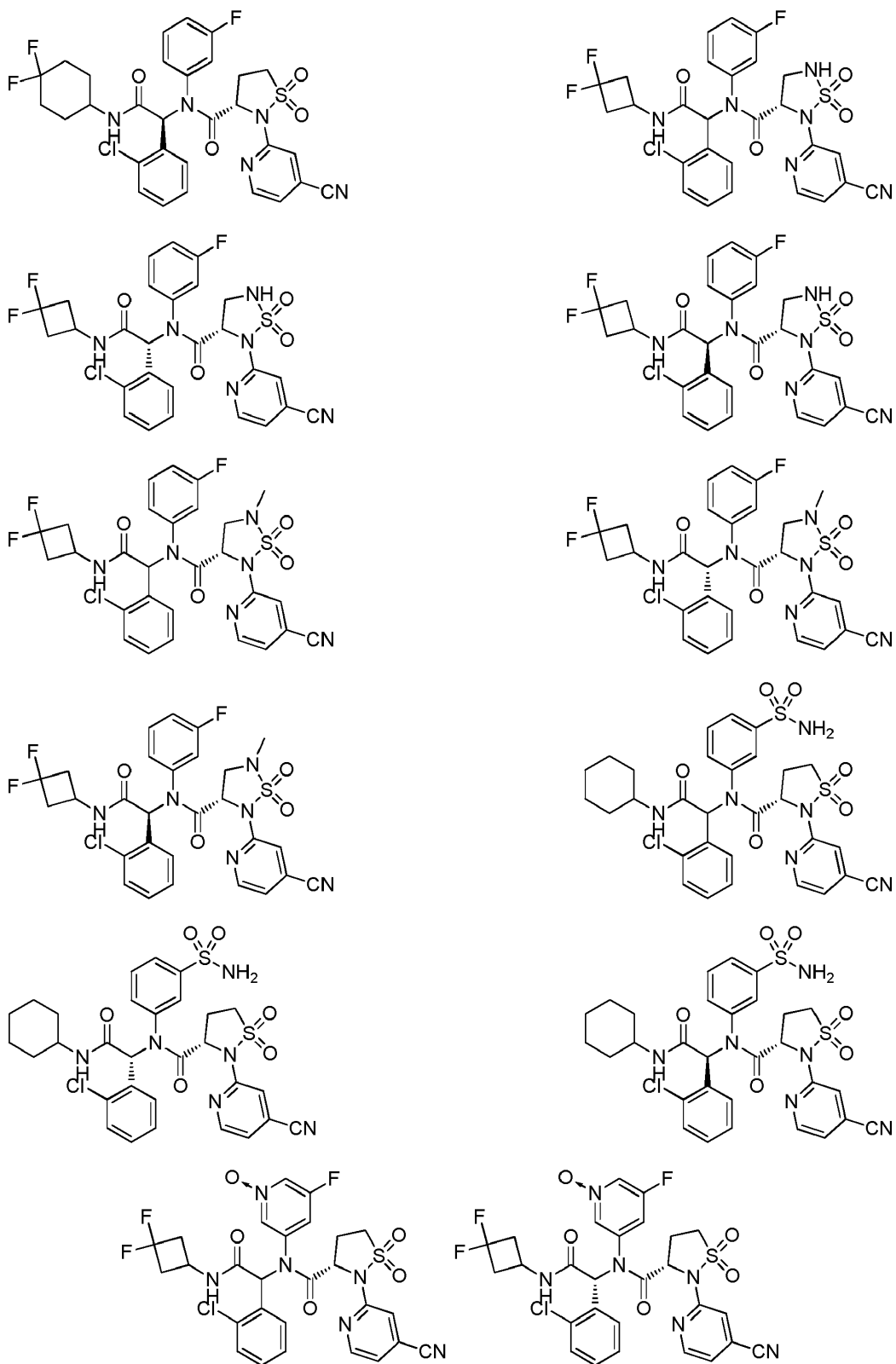
5

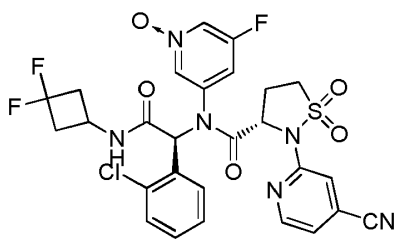
13. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el compuesto es preferentemente como sigue:











14. Compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la utilización en un método de tratamiento de cánceres inducidos por mutación de IDH1; preferentemente, la mutación de IDH1 presenta la mutación R132X, preferentemente además, los cánceres inducidos por la mutación de IDH1 se seleccionan de entre glioblastoma, síndrome mielodisplásico, neoplasia mieloproliferativa, leucemia mielógena aguda, sarcoma (preferentemente condrosarcoma, fibrosarcoma), melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de vías biliares, o linfoma angioinmunoblástico no de Hodgkin.
- 10 15. Composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

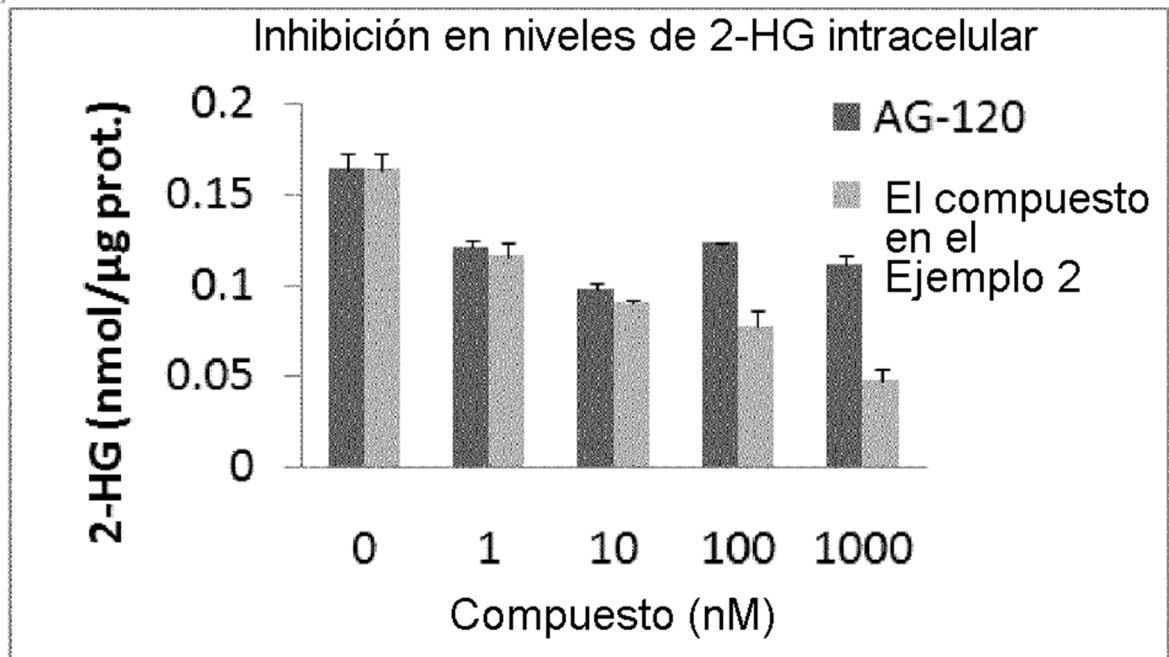


Fig.1

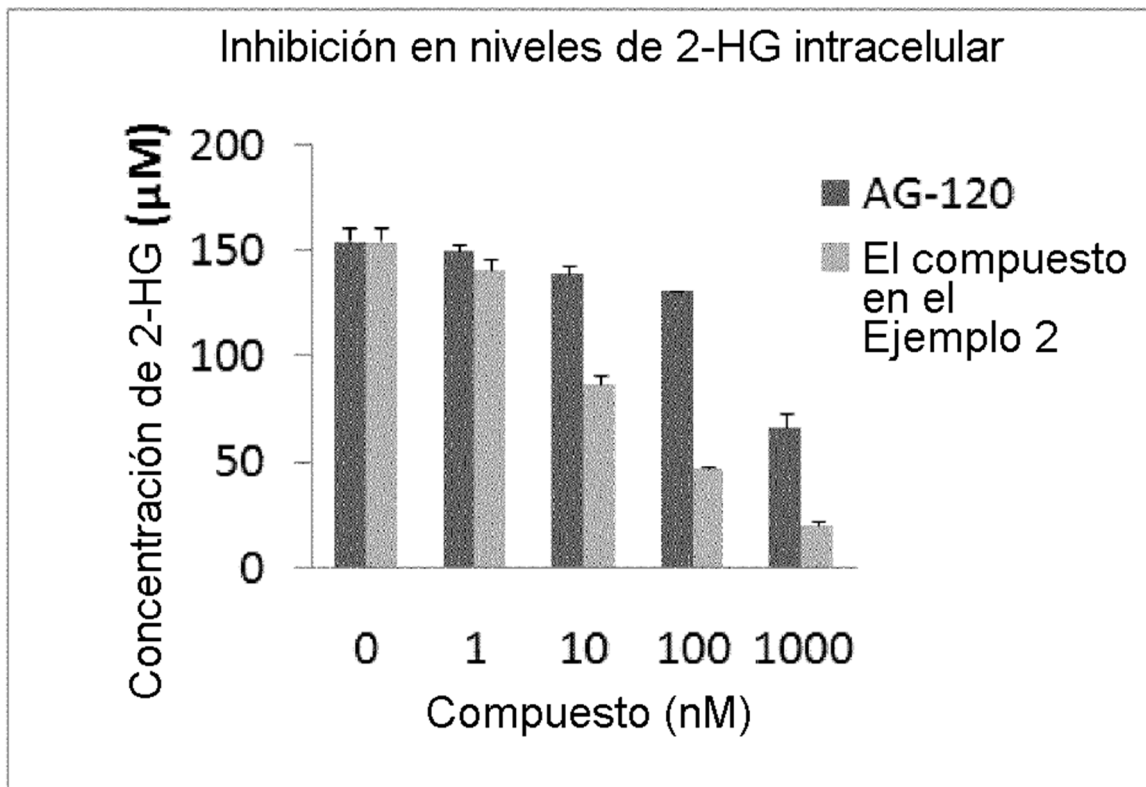


Fig.2

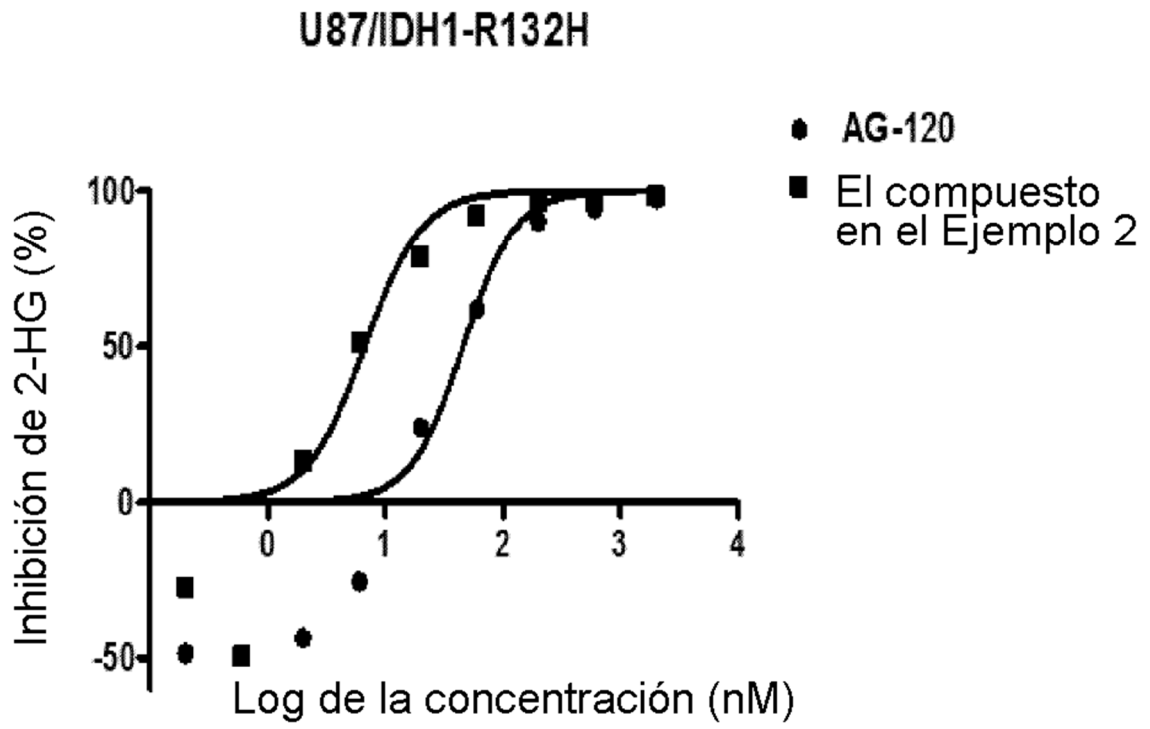


Fig.3