

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 922**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2019 PCT/CN2019/090164**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019 WO19233443**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2019 E 19815304 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3805230**

54 Título: **Derivado de tieno[2,3-c]piridazin-4(1H)-ona y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

05.06.2018 CN 201810570719
05.09.2018 CN 201811033469

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2024

73 Titular/es:

MEDSHINE DISCOVERY INC. (100.0%)
Room 218, No. 9 Gaoxin Road, Jiangbei New District
Nanjing, Jiangsu 210032, CN

72 Inventor/es:

ZHENG, XIAOPING;
JIANG, ZHIGAN;
HE, HAIYING;
LI, JIE;
GONG, ZHEN;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 986 922 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

Derivado de tieno[2,3-c]piridazin-4(1H)-ona y aplicación del mismo

La presente solicitud reivindica los beneficios de:

Documento CN201810570719.7, fecha de presentación: 2018.06.05;

5 Documento CN201811033469.X, fecha de presentación: 2018.09.05.

Campo técnico

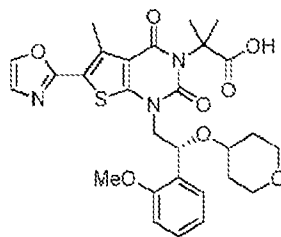
La presente descripción se refiere a un derivado de tieno[2,3-c]piridazin-4(1H)-ona como inhibidor de ACC1 y ACC2. Específicamente, la presente descripción se refiere a un compuesto representado por la fórmula (II), un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Antecedentes

Los trastornos del metabolismo de ácidos grasos causados por el aumento de la síntesis de ácidos grasos, la disminución de la oxidación de ácidos grasos o la presencia de ambos son signos de una variedad de trastornos metabólicos, que incluyen resistencia a la insulina, esteatosis hepática, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico (MetSyn), hígado graso no alcohólico (NAFLD), etc. Mientras tanto, puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2 (T2DM), así como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), aterosclerosis y otras enfermedades vasculares. Los trastornos del metabolismo de ácidos grasos también son un signo de cáncer, que puede conducir a proliferación anormal y persistente de células tumorales malignas. Por lo tanto, inhibir la síntesis de ácidos grasos y/o estimular el metabolismo oxidativo de ácidos grasos puede ser beneficioso para estas enfermedades (PNAS, 2016, E1796-E1805).

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la conversión de acetil-CoA a malonil-CoA, que es la primera etapa en la síntesis de ácidos grasos y también es una etapa determinante de la velocidad. Existen dos subtipos de ACC, concretamente ACC1 y ACC2. ACC1 se distribuye principalmente en el hígado y el tejido adiposo, mientras que ACC2 se distribuye principalmente en el hígado, el corazón y el tejido muscular. En el hígado, el malonil-CoA formado por catálisis de ACC1 en el citoplasma es principalmente responsable de la síntesis y elongación de ácidos grasos; el malonil-CoA formado por catálisis de ACC2 en la superficie de las mitocondrias es principalmente responsable de la regulación del metabolismo oxidativo de ácidos grasos inhibiendo carnitina transferasa I (PNAS, 2016, E1796-E1805).). Por lo tanto, la inhibición de los dos subtipos de ACC puede reducir simultáneamente la síntesis de ácidos grasos y estimular el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos.

La patente internacional WO2013071169A1 ha descrito el uso del inhibidor I-181 de ACC en el tratamiento de enfermedades relacionadas.

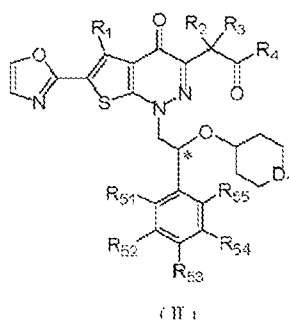


30 I-181

El documento US2012010247A1 ha descrito un compuesto bicíclico que tiene una acción inhibitoria de ACC, que es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, insuficiencia cardiaca, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico, sarcopenia o cáncer.

Contenido de la invención

35 La presente descripción proporciona un compuesto representado por la fórmula (II), un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

D₁ se selecciona de -O- y -N(R₆)-;

5 R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_a;

R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_b;

R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_c;

10 o, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_d;

R₄ se selecciona de OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_e;

15 cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_f;

R₆ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)-, alquil C₁₋₆ S(=O)₂- y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, en donde alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)₂- y alquil C₁₋₆-O-C(=O)- están opcionalmente sustituidos con R_g;

20 Cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f y R_g se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R;

Cada R se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂;

el heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados independientemente de -NH-, -O-, -S- y N;

25 el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero individual (*R*) o (*S*) o enriquecido en un enantiómero.

En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e y R_f se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH y NH₂, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

En algunas realizaciones de la presente descripción, R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CH₃, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

30 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃ y Et, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

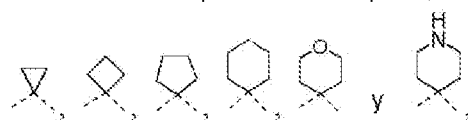

En algunas realizaciones de la presente descripción, R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CH₃ y Et, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

35 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 5-6 miembros, el cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, R_d y las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

40 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ están unidos entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y piperidino, en donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y piperidino están

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, R_d y las demás variantes son como se definen en la presente descripción.


En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se

selecciona de  y , las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

5 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₄ se selecciona de OH y NH₂, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

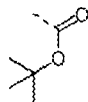
En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_f, R_f y las demás variantes son como se

10 definen en la presente descripción.

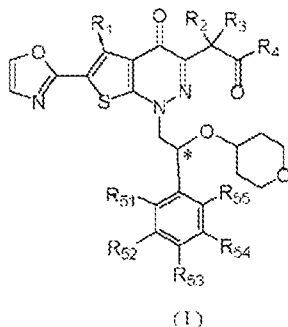
En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, Et y , las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

15 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₆ se selecciona de H, alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-C(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)₂- y alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, en donde alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-C(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)₂- y alquil C₁₋₄-O-C(=O)- están opcionalmente sustituidos por R_g, R_g y las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

En algunas realizaciones de la presente descripción, R₆ se selecciona de H, CH₃, CH₃-C(=O)-, CH₃-S(=O)₂-, CH₃-O-

C(=O)- y  las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

20 La presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

25 R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_a;

R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_b;

R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_c;

30 o, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_d;

R₄ se selecciona de OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_e;

cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos por

1, 2 o 3 R_f;

cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e y R_f se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_g;

cada R se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂;

- 5 el heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados independientemente de -NH-, -O-, -S- y N;

el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero individual (*R*) o (*S*) o enriquecido en un enantiómero.

- 10 En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e y R_f se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

En algunas realizaciones de la presente descripción, R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CH₃, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

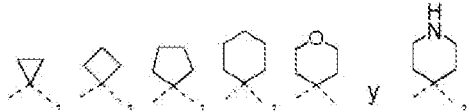
En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃ y Et, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

- 15 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CH₃ y Et, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

- 20 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 5-6 miembros, el cicloalquilo C₃₋₆ y el heterocicloalquilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.


En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ están unidos entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, en donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

- 25 En algunas realizaciones de la presente descripción, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se

selecciona de  y las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

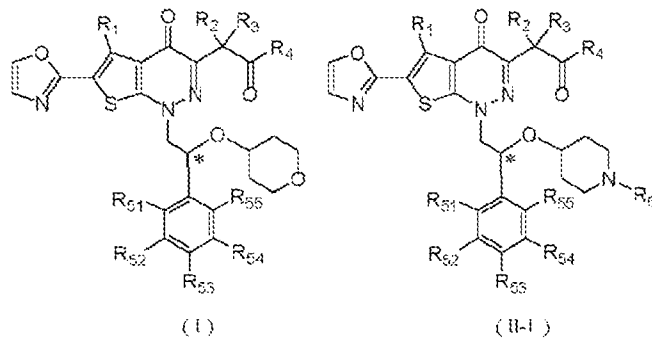
En algunas realizaciones de la presente descripción, R₄ se selecciona de OH y NH₂, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

- 30 En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_f, las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

- 35 En algunas realizaciones de la presente descripción, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, Et y  las demás variantes son como se definen en la presente descripción.

Algunas realizaciones de la presente descripción se obtienen mediante combinaciones arbitrarias de las variables anteriores.

- 40 En algunas realizaciones de la presente descripción, el compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de

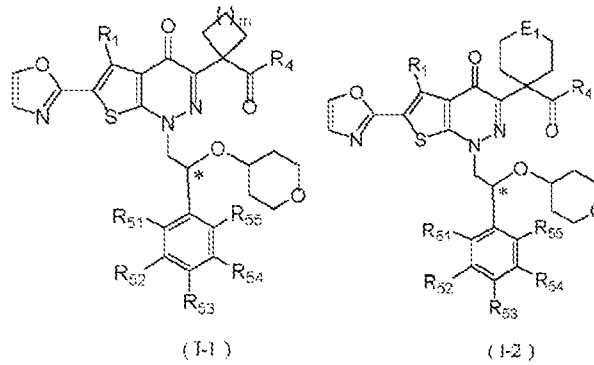


en donde,

R₁, R₄, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅ y R₆ son como se definen en la presente descripción;

5 el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero individual (*R*) o (*S*) o enriquecido en un enantiómero.

En algunas realizaciones de la presente descripción, el compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de



en donde,

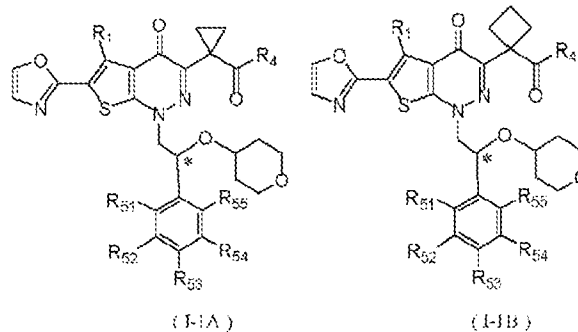
10 m es 0, 1, 2 o 3;

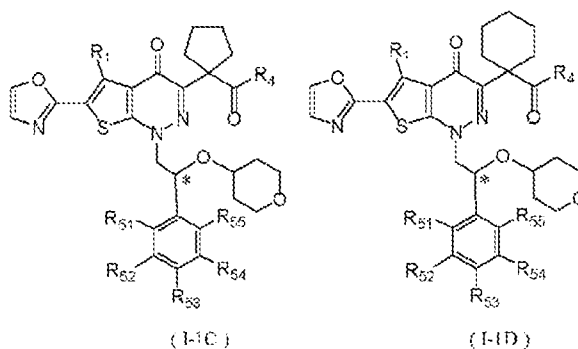
E₁ es -O- o -NH-;

R₁, R₄, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ son como se definen en la presente descripción;

el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero individual (*R*) o (*S*) o enriquecido en un enantiómero.

15 En algunas realizaciones de la presente descripción, el compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto se selecciona de



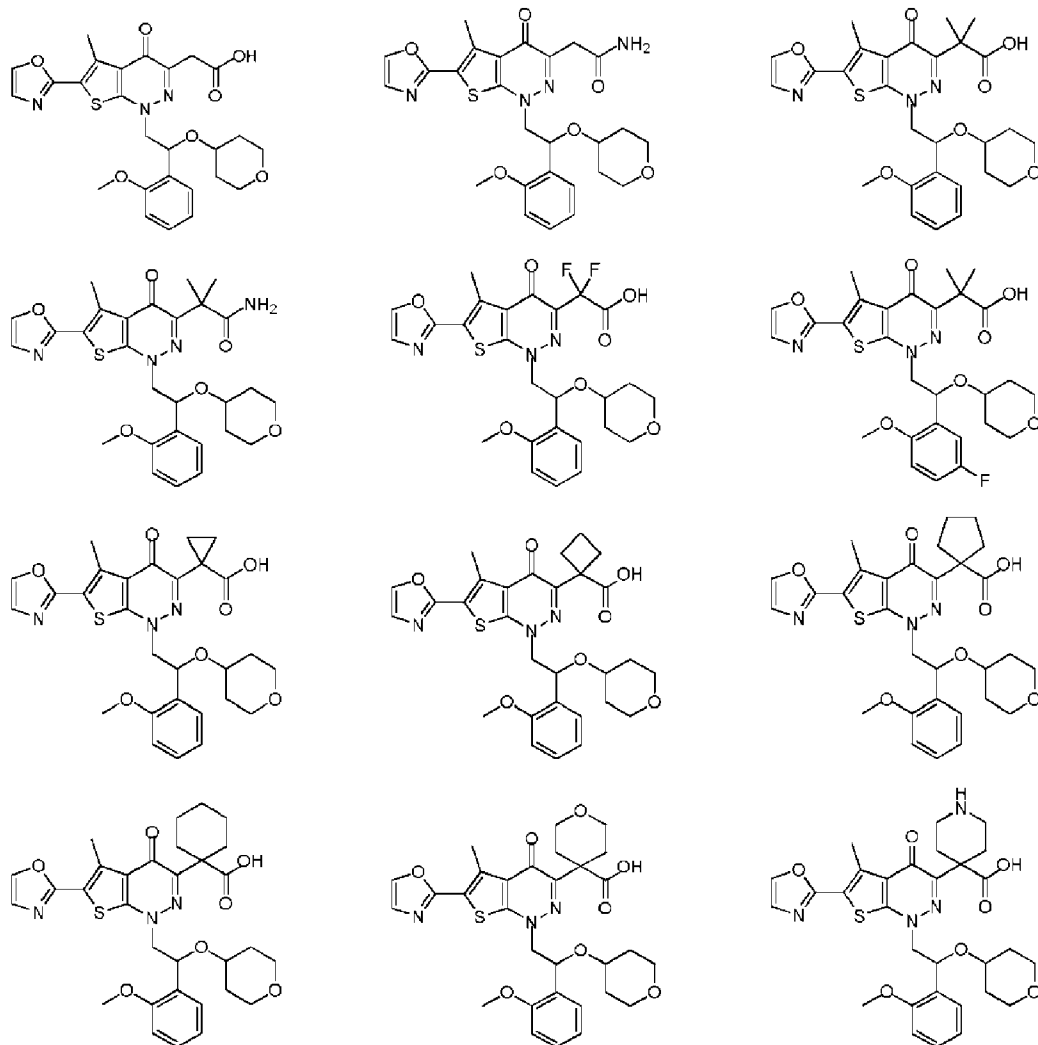


en donde,

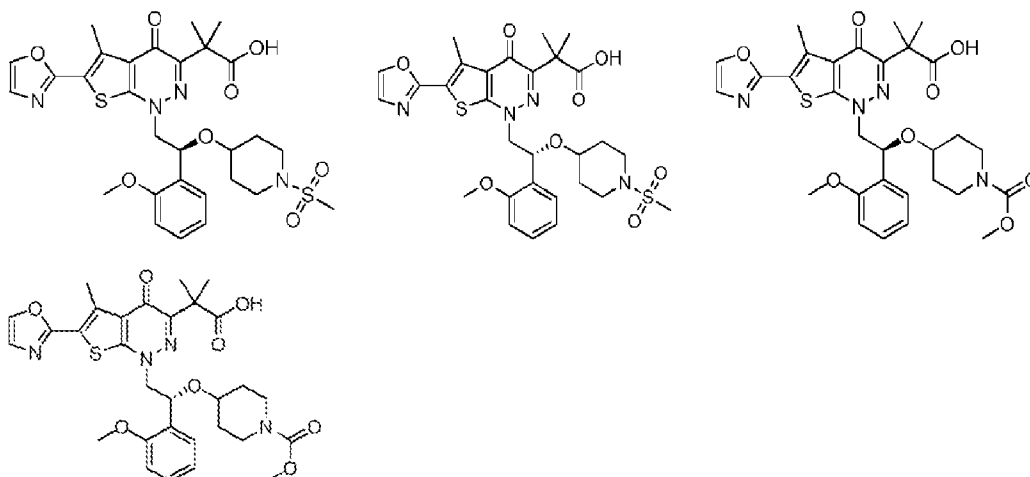
R₁, R₄, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ son como se definen en la presente descripción;

5 el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero individual (*R*) o (*S*) o enriquecido en un enantiómero.

La presente descripción también proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula, un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



10



La presente descripción también proporciona el compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de esteatohepatitis y fibrosis no alcohólica.

5 Efecto técnico

Como nuevo tipo de inhibidor de ACC1 y ACC2, los compuestos de la presente descripción tienen una fuerte actividad inhibitoria sobre la enzima ACC1/ACC2 humana; en comparación con el compuesto de control I-181, la exposición plasmática mejora enormemente; mientras tanto, los compuestos de la presente descripción tienen muy buen efecto anti-NASH y anti-fibrosis.

10 Definición y descripción

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y frases cuando se usan en la presente memoria tienen los siguientes significados. Un término o frase específica no debe considerarse indefinido o poco claro en ausencia de una definición particular, sino que debe entenderse en el sentido ordinario. Cuando aparece un nombre comercial en la presente memoria, se pretende que se refiera a su producto comercial correspondiente o ingrediente activo del mismo.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance de un criterio médico fiable, sin toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones excesivas, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente descripción que se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene un sustituyente específico de la presente descripción con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente descripción contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de base en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto de la presente descripción contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en donde el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y una sal de ácido orgánico, en donde el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico y similares; y una sal de aminoácido (tal como arginina y similares), y una sal de un ácido orgánico tal como ácido glucurónico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente descripción contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos, por lo que se pueden convertir en cualquier sal de adición de base o ácido.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente descripción puede prepararse a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido o básico mediante un método químico convencional. Generalmente, dicha sal puede prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.











Los compuestos de la descripción pueden existir en formas estereoisoméricas específicas. La presente descripción contempla todos estos compuestos, que incluyen los enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), isómeros

diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), y mezclas racémicas y otras de los mismos, tales como enantiómeros o mezclas enriquecidas diastereoméricas, todas las cuales están dentro del alcance de la descripción. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en sustituyentes tales como alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente descripción.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, el término "enantiómero" o "isómero óptico" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

A menos que se especifique lo contrario, el término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero en donde una molécula tiene dos o más centros quirales y la relación entre las moléculas no es de imágenes especulares.

- 10 A menos que se especifique lo contrario, "(*D*)" o "(+)" se refiere a dextrorrotación, "(*L*)" o "(-)" se refiere a levorrotación, y "(*DL*)" o "(±)" se refiere a racémico.

- A menos que se especifique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace continuo en cuña () y un enlace discontinuo en cuña () y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace continuo recto () y un enlace continuo recto (), una línea ondulada () se usa para representar un enlace discontinuo en cuña () o un enlace discontinuo en cuña () o la línea ondulada () se usa para representar un enlace continuo recto () y un enlace discontinuo recto ()."/>
- 15

- A menos que se especifique lo contrario, el término "tautómero" o "forma tautomérica" significa que a temperatura ambiente, los isómeros de diferentes grupos funcionales están en equilibrio dinámico y pueden transformarse entre sí rápidamente. Si posiblemente existen tautómeros (tal como en disolución), se puede alcanzar el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, el tautómero protónico (también denominado tautómero prototrópico) incluye la interconversión a través de la migración de protones, tal como la isomerización ceto-enol y la isomerización imina-enamina. El tautómero de valencia incluye alguna recombinación de electrones de enlace para transformación mutua. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la tautomería entre dos tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.
- 20

- A menos que se especifique lo contrario, los términos "enriquecido en un isómero", "enriquecido en isómeros", "enriquecido en un enantiómero" o "enriquecido en enantiómeros" se refieren al contenido de uno de los isómeros o enantiómeros es menor del 100 %, y el contenido del isómero o enantiómero es mayor o igual al 60 %, o mayor o igual al 70 %, o mayor o igual al 80 %, o mayor o igual al 90 %, o mayor o igual al 95 %, o mayor o igual al 96 %, o mayor o igual al 97 %, o mayor o igual al 98 %, o mayor o igual al 99 %, o mayor o igual al 99,5 %, o mayor o igual al 99,6 %, o mayor o igual al 99,7 %, o mayor o igual al 99,8 %, o mayor o igual al 99,9 %.
- 25

- A menos que se especifique lo contrario, el término "exceso de isómero" o "exceso enantiomérico" se refiere a la diferencia entre los porcentajes relativos de dos isómeros o dos enantiómeros. Por ejemplo, si el contenido de un isómero o enantiómero es del 90 % y el contenido del otro isómero o enantiómero es del 10 %, el exceso de isómero o enantiómero (valor ee) es del 80 %.
- 30

- El isómero (*R*) y (*S*) ópticamente activo o el isómero *D* y *L* puede prepararse usando síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de cierto compuesto de la presente descripción, el enantiómero deseado puro se puede obtener mediante síntesis asimétrica o acción derivada de auxiliar quiral seguido de la separación de la mezcla diastereomérica resultante y la escisión del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activo apropiado para formar una sal del isómero diastereomérico que después se somete a resolución diastereomérica a través del método convencional en la técnica para dar el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero se aíslan generalmente a través de cromatografía que usa una fase estacionaria quiral y opcionalmente se combina con un método de derivado químico (tal como carbamato generado a partir de amina). El compuesto de la presente descripción puede contener una proporción no natural de isótopo atómico en uno o más de un(os) átomo(s) que constituye(n) el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede radiomarcarse con un isótopo radiactivo, tal como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14 (¹⁴C). Para otro ejemplo, los fármacos deuterados pueden formarse sustituyendo el hidrógeno por hidrógeno pesado, el enlace formado por deuterio y carbono es más fuerte que el del hidrógeno ordinario y carbono, en comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen las ventajas de menores efectos tóxicos y secundarios, mayor estabilidad del fármaco, mayor eficacia, semivida biológica extendida de los fármacos, etc. Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente descripción ya sean radiactivas o no, están englobadas dentro del alcance de la presente descripción.
- 35
- 40
- 45
- 50

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o condición posterior puede ocurrir, pero no es necesario, que el término incluye el caso en donde ocurre el evento o condición y el caso en donde no ocurre el evento o condición.

- 55 El término "sustituido" significa que uno o más átomo(s) de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos con el sustituyente, que incluyen variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y

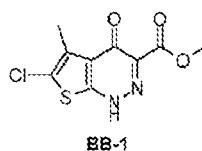
- 5 el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es oxígeno (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. Las posiciones en un anillo aromático no pueden sustituirse con una cetona. El término "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no, a menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que pueda lograrse químicamente.
- 10 Cuando cualquier variable (tal como R) se produce en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, en donde la definición de R en cada aparición es independiente. Además, una combinación del sustituyente y/o la variante del mismo se permite solo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.
- 15 Cuando el número de un grupo de unión es 0, tal como $-(CRR)_0-$, significa que el grupo de unión es un enlace sencillo.
- 20 Cuando una de las variables se selecciona de un enlace sencillo, significa que los dos grupos unidos por el enlace sencillo están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la estructura de A-L-Z es realmente A-Z.
- 25 Cuando un sustituyente está vacío, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X está vacío en A-X, la estructura de A-X es realmente A. Cuando el sustituyente enumerativo no indica por qué átomo está unido al grupo que va a sustituirse, dicho sustituyente puede estar unido por cualquier átomo del mismo. Por ejemplo, cuando el piridilo actúa como sustituyente, puede estar unido al grupo que va a sustituirse por cualquier átomo de carbono en el anillo de piridina.
- 30 A menos que se especifique lo contrario, el término "hetero" se refiere a heteroátomo o grupo heteroatómico (es decir, grupo atómico que contiene heteroátomo), que incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H) y los grupos atómicos que contienen estos heteroátomos, que incluyen por ejemplo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, y -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- o -S(=O)N(H)- opcionalmente sustituidos.
- 35 A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados lineales o ramificados, en algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₁₂; en otras realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₆; en otras realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₃. Puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metino). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (que incluye *n*-propilo e isopropilo), butilo (que incluye *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo), pentilo (que incluye *n*-pentilo, isopentilo y neopentilo), hexilo, etc.
- 40 A menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a aquellos grupos alquilo que están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi C₁₋₆ incluye alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. En algunas realizaciones, el alcoxi es alcoxi C₁₋₃. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *S*-pentoxi.
- 45 A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo" incluye cualquier alquilo cíclico estable, que incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en donde los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos espirocíclicos, anillos condensados y anillos con puente. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈; en algunas realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₇; en otras realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₆; en otras realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₅₋₆. Puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilalquilo, [2.2.2]dicioctano [4.4.0]diciodecano etc.
- 50 A menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos significa "heteroalquilo" ciclado, que incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos espirocíclicos, anillos condensados y anillo con puente. Además, en lo que respecta al "heterocicloalquilo", un heteroátomo puede ocupar la posición de conexión entre el heterocicloalquilo y el resto de la molécula. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo de 4-6 miembros; en otras realizaciones, el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo de 5-6 miembros. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azaciclobutilo, oxaciclobutilo, tiaciclobutilo, pirrolidilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotienilo (que incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo (que incluye tetrahidrofuran-2-ilo, etc.), tetrahidropiranilo, piperidinilo (que incluye 1-piperidinilo, 2-piperidinilo y 3-piperidinilo, etc.), piperazinilo (que incluye 1-piperazinilo y 2-piperazinilo, etc.), morfolinilo (que incluye 3-morfolinilo y 4-morfolinilo, etc.), dioxanilo, dítianilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-oxazinilo, 1,2-tiazinilo, hexahidropiridazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo u oxepanilo.
- 55 El compuesto de la presente descripción puede prepararse mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen las realizaciones específicas enumeradas a continuación, realizaciones formadas por su combinación con otros métodos de síntesis química y métodos de sustitución equivalente bien conocidos por los expertos en la técnica, el método de implementación preferido incluye, pero no se limita a, las realizaciones de la presente descripción.

Los disolventes usados en la presente descripción están disponibles comercialmente. La presente descripción adopta las siguientes abreviaturas: aq se refiere a agua; HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; eq se refiere a equivalente; DCM se refiere a diclorometano; PE se refiere a éter de petróleo; DIAD se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo; DMF se refiere a N,N-dimetilformamida; DMSO se refiere a dimetilsulfóxido; EtOAc se refiere a acetato de etilo; EtOH se refiere a etanol; MeOH se refiere a metanol; BOC se refiere a *tert*-butoxicarbonilo, que es un grupo protector de amina; HOAc se refiere a ácido acético; t.a. se refiere a temperatura ambiente; THF se refiere a tetrahidrofurano; Boc₂O se refiere a dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; pf se refiere a punto de fusión; cloroformo-d se refiere a cloroformo deuterado; DMAP se refiere a dimetilaminopiridina; EDTA-K₂ se refiere a etilendiaminotetraacetato de dipotasio; PEG400 se refiere a polietilenglicol 400; DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; NaBH₄ se refiere a borohidruro sódico; NBS se refiere a N-bromosuccinimida; LiHMDS se refiere a hexametildisilazida de litio; BPO se refiere a peróxido de dibenzoilo; SEM-Cl se refiere a cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; MsCl se refiere a cloruro de metilsulfonilo; TBAF se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio.

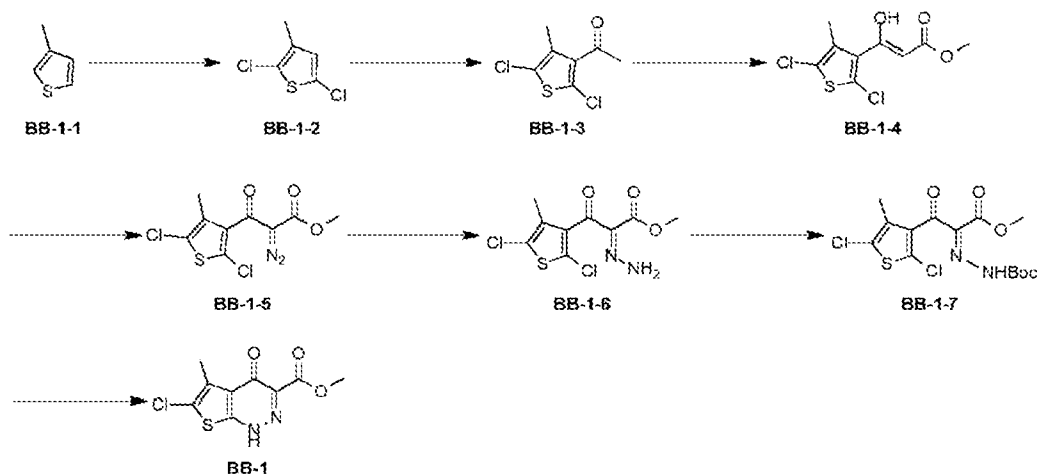
Los compuestos se nombran manualmente o por el software ChemDraw® y los compuestos disponibles comercialmente usan el nombre del catálogo del proveedor.

Descripción detallada de la realización

Ejemplo de referencia 1: Fragmento BB-1



Ruta sintética:



20

Etapas 1: síntesis del compuesto BB-1-2

El compuesto BB-1-1 (25 g, 254,67 mmol) se disolvió en DCM (60 ml), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de sulfonilo (43 ml, 430,10 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto BB-1-2 en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,62 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

25

Etapas 2: síntesis del compuesto BB-1-3

El compuesto BB-1-2 (40,1 g, 240,04 mmol) se disolvió en cloroformo (300 ml), se añadieron a esto cloruro de acetilo (34,3 ml, 480,65 mmol) y tricloruro de aluminio (38,4 g, 287,98 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (1000 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar BB-1-3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

30

Etapas 3: síntesis del compuesto BB-1-4

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (12,7 g, 60 % disperso en aceite mineral, 317,53 mmol) a tolueno (200 ml), se añadió carbonato de dimetilo (17,9 ml, 212,63 mmol) a la misma, y la temperatura se elevó a 120 °C. Una

35

5 disolución del compuesto BB-1-3 (22,2 g, 106,17 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió gota a gota durante media hora, y la reacción se dejó continuar durante otra media hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar BB-1-4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,13 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Etapa 4: síntesis del compuesto BB-1-5

10 El compuesto BB-1-4 (4,7 g, 17,59 mmol) y trietilamina (2,9 ml, 20,84 mmol) se añadieron a acetonitrilo (50 ml), se añadió azida de *p*-toluenosulfonilo (4,2 g, 21,30 mmol) a 0 °C, y se dejó que la reacción continuara a esta temperatura durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua (50 ml) a 0 °C, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar BB-1-5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

15 Etapa 5: síntesis del compuesto BB-1-6

El compuesto BB-1-5 (22,6 g, 77,10 mmol) se añadió a éter isopropílico (300 ml), se añadió gota a gota una disolución de tributilfosfina (20,9 ml, 84,71 mmol) en *n*-hexano (30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar BB-1-6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

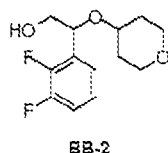
20 Etapa 6: síntesis del compuesto BB-1-7

El compuesto BB-1-6 (20,1 g, 68,10 mmol) se disolvió en DCM (300 ml), se añadieron Boc₂O (17,8 g, 81,56 mmol) y DMAP (1,7 g, 13,92 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar BB-1-7. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

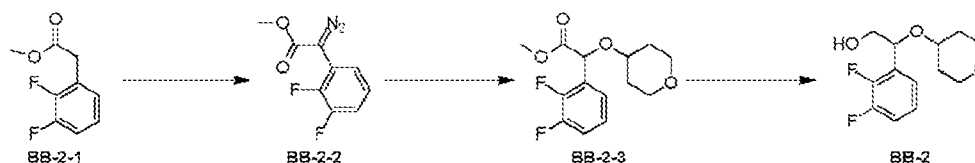
25 Etapa 7: síntesis del compuesto BB-1

30 El compuesto BB-1-7 (26,1 g, 66,03 mmol) se disolvió en DMF (100 ml), K₂CO₃ (10,95 g, 79,24 mmol) se añadió a la misma, y la reacción se dejó funcionar a 80 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron agua (300 ml) y HCl (1 M, 100 ml), y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana. LCMS: [M+H]⁺ 258,8.

Ejemplo de referencia 2: Fragmento BB-2



Ruta sintética:



35 Etapa 1: síntesis del compuesto BB-2-2

40 El compuesto BB-2-1 (4 g, 21,49 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml), se añadió una disolución de DBU (4,91 g, 32,23 mmol) y azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (6,19 g, 25,78 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria a presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana BB-2-2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,53 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,77 (s, 3H).

Etapa 2: síntesis del compuesto BB-2-3

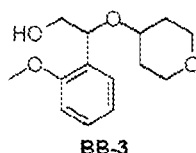
El compuesto BB-2-2 (0,99 g, 4,67 mmol) y 4-tetrahidropiranol (930 μl, 9,29 mmol) se disolvieron en DCM (50 ml), se añadió dímero de acetato de rodio (41 mg, 93 μmol) a la misma, y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente

durante 5 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna para dar BB-2-3. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H).

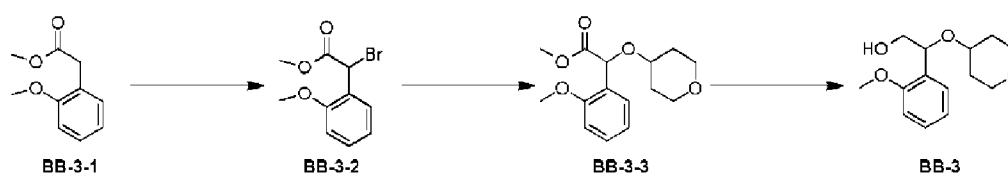
5 Etapa 3: síntesis del compuesto BB-2

El compuesto BB-2-3 (5,2 g, 18,16 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), NaBH_4 (687 mg, 18,16 mmol) se añadió a 0°C , y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (50 ml) gota a gota para inactivar la reacción a 0°C . La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo y después se extrajo con DCM (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se secó por evaporación rotatoria, y el residuo resultante se separó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana BB-2. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,49 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,57-3,32 (m, 4H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H).

15 Ejemplo de referencia 3: Fragmento BB-3



Ruta sintética:



Etapa 1: síntesis del compuesto BB-3-2

20 El compuesto BB-3-1 (50 g, 277,47 mmol) y NBS (49,39 g, 277,47 mmol) se disolvieron en tetracloruro de carbono (1 l), se añadió BPO (1,01 g, 4,16 mmol) a la misma, y se dejó a la reacción continuar a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida para dar el compuesto diana BB-3-2, que se usó directamente en la siguiente etapa. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,61 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

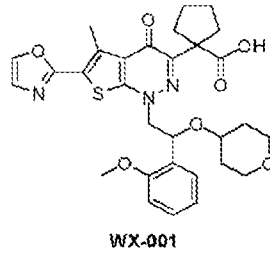
25 Etapa 2: síntesis del compuesto BB-3-3

30 El compuesto BB-3-2 (76,1 g, 293,71 mmol) y 4-tetrahidropiranol (58,8 ml, 587,24 mmol) se disolvieron en DCM (1,2 l), se añadió óxido de plata (68,1 g, 293,87 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana BB-3-3. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,43 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H).

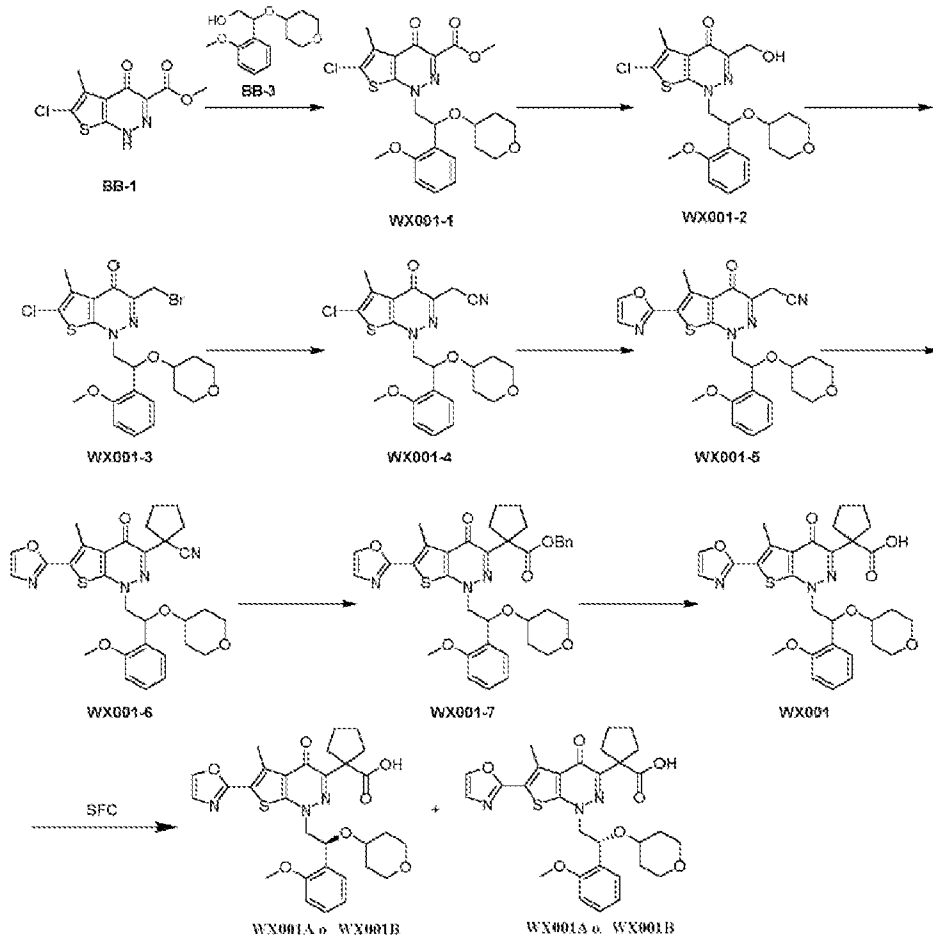
Etapa 3: síntesis del compuesto BB-3

35 El compuesto BB-3-3 (42,1 g, 150,19 mmol) se disolvió en metanol (300 ml), NaBH_4 (28,4 g, 750,94 mmol) se añadió en tandas a 0°C , y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (100 ml) gota a gota a 0°C para inactivar la reacción, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) al residuo y después se extrajo con DCM (250 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se secó por evaporación rotatoria y el residuo resultante se separó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana BB-3. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,40 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,38-2,19 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 1: WX001



Ruta sintética:



5 Etapa 1: síntesis del compuesto WX001-1

El compuesto BB-1 (6,02 g, 23,27 mmol), el compuesto BB-3 (5,87 g, 23,27 mmol) y trifenilfosfina (12,21 g, 46,54 mmol) se añadieron a THF (250 ml), se añadió DIAD (9,0 ml, 46,29 mmol) a 0 °C, y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX001-1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,54 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 1H).

Etapa 2: síntesis del compuesto WX001-2

Se disolvió NaBH₄ (1,73 g, 45,64 mmol) en metanol (70 ml), compuesto WX001-1 (4,5 g, 9,13 mmol) se añadió en tandas a 0 °C, y la reacción se dejó continuar a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (25 ml x 2). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: síntesis del compuesto WX001-3

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto WX001-2 (4,2 g, 9,03 mmol) y tribromuro de fósforo (940 μ l, 9,90 mmol) se disolvieron en DCM (50 ml), y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante media hora. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX001-3. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,54 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,42-3,25 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 1H).

Etapa 4: síntesis del compuesto WX001-4

El compuesto WX001-3 (3,8 g, 7,20 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadió KCN (2 g, 30,71 mmol) a la misma, y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC detectó que la materia prima aún permanecía, se añadió KCN (1,6 g, 24,57 mmol) y se dejó que la reacción continuara durante otras 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua (50 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (25 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX001-4. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,37 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,98-3,75 (m, 5H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 1H).

Etapa 5: síntesis del compuesto WX001-5

El compuesto WX001-4 (2,83 g, 5,97 mmol), 2-(tri-*n*-butilestannil)oxazol (5,35 g, 14,93 mmol) se disolvieron en tolueno (100 ml), y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,07 g, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno 3 veces y se elevó a 120 $^\circ\text{C}$, y la reacción se dejó continuar durante 1 hora. La mezcla de reacción se redujo a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se inactivó con fluoruro de potasio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (30 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX001-5. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 5H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 1H).

Etapa 6: síntesis del compuesto WX001-6

El compuesto WX001-5 (0,1 g, 197,41 μ mol) se disolvió en THF (10 ml), se añadió LiHMDS (1 M, 590 μ l, 590 μ mol) gota a gota a -65 $^\circ\text{C}$, y se dejó a la reacción continuar durante media hora. Después se añadió gota a gota 1,4-dibromobutano (70 μ l, 580,32 μ mol) y se dejó que la reacción continuara a temperatura ambiente durante media hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (10 ml) gota a gota para inactivar la reacción a 0 $^\circ\text{C}$, y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró para eliminar el desecante y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se separó mediante una placa de preparación para dar el compuesto diana WX001-6. LCMS (5-95/1,5 min): 0,973 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561,1$.

Etapa 7: síntesis del compuesto WX001-7

El compuesto WX001-6 (140 mg, 249,70 μ mol) se disolvió en alcohol bencílico (1 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 62 μ l, 248 μ mol) en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se dejó continuar a 50 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se separó por HPLC preparativa para dar el compuesto diana WX001-7 (condición de ácido clorhídrico). LCMS (5-95/1,5 min): 1,095 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670,1$.

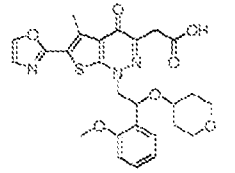
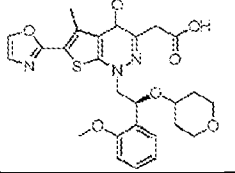
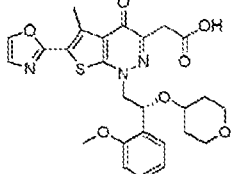
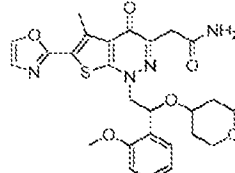
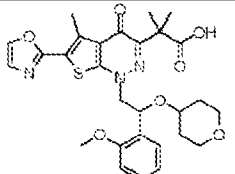
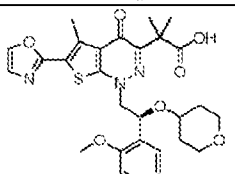
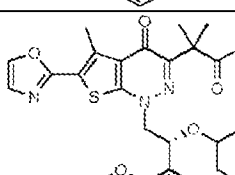

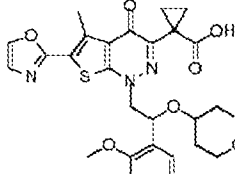
Etapa 8: síntesis del compuesto WX001


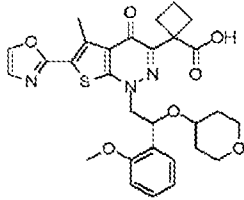

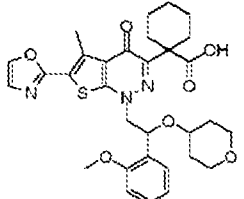
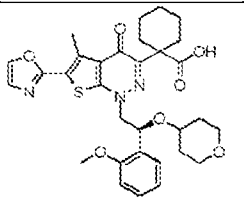
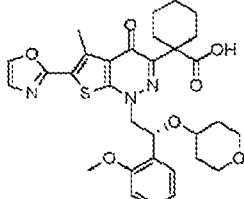
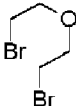
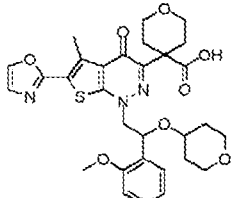
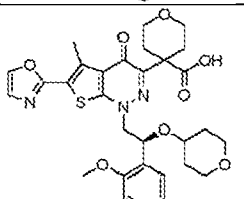
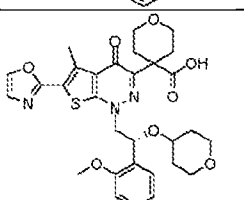
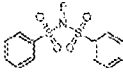
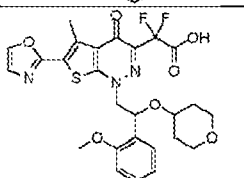
El compuesto WX001-7 (0,14 g, 209,02 μ mol) se disolvió en MeOH (10 ml), y se añadió Pd al 10 %/C (30 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno 3 veces, y la reacción se dejó continuar en atmósfera de hidrógeno (206,84 kPa (30 psi)) a 30 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo. El residuo se separó por cromatografía preparativa (condición de ácido clorhídrico) para dar el compuesto diana WX001. El compuesto WX001 se analizó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 $^\circ\text{C}$; longitud de onda: 220 nm) como compuestos racémicos. Los isómeros quirales WX001A y WX001B se separaron, y su tiempo de retención fue de 3,954 min y 4,388 min respectivamente.

Con referencia al método de síntesis de las etapas 6-8 en la Realización 1, el ejemplo en la siguiente tabla se sintetizó

usando diferentes fragmentos de haluro en la etapa 6. La estructura de la tabla representa también sus posibles isómeros.

Tabla 1. Estructura de compuesto de cada ejemplo

Ejemplo	Fragmento de haluro	Estructura	Compuesto
2	-		WX002
			WX002A o WX002B
			WX002B o WX002A
3	Hidrolizar el grupo nitrilo en WX001-5		WX003
4	MeI		WX004
			WX004A o WX004B
			WX004B o WX004A
5			WX005

Ejemplo	Fragmento de haluro	Estructura	Compuesto
6			WX006
7			WX007
			WX007A o WX007B
			WX007B o WX007A
8			WX008
			WX008A o WX008B
			WX008B o WX008A
9			WX009

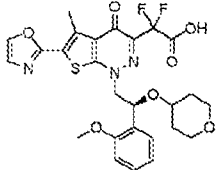
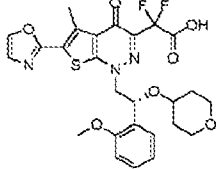
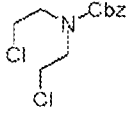
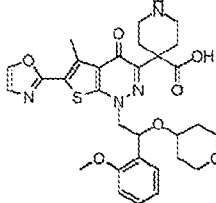
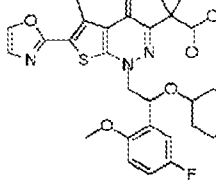
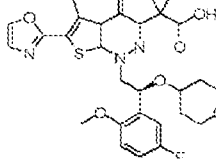
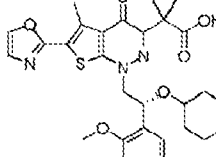
Ejemplo	Fragmento de haluro	Estructura	Compuesto
			WX009A o WX009B
			WX009B o WX009A
10			WX010
16	Mel; El metoxibenceno en el intermedio BB-3 se reemplazó con <i>p</i> -fluorometoxibenceno		WX016
			WX016A o WX016B
			WX016B o WX016A

Tabla 2. Datos de RMN y MS de cada ejemplo

Ejemplo	Compuesto	RMN	MS <i>m/z</i> z:
1		Método de detección de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	
	WX001	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 5H), 1,12-1,09 (m, 1H). Un par de racematos, con una relación de 1:1, detectados por SFC.	580,1 (M+H) ⁺
	WX001A	Tiempo de retención de SFC 3,954 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H),	

ES 2 986 922 T3

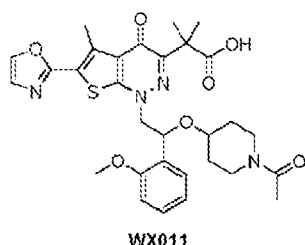
Ejemplo	Compuesto	RMN	MS m/z z:
		3,11-3,17 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,17-2,16 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 1H).	
	WX001B	Tiempo de retención de SFC 4,388 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 3H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 1H).	
2	WX002	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,71-1,72 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 1H).	525,1 (M+H) ⁺
3	Método de detección de SFC: columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en metanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.		
	WX003	El producto crudo se purificó directamente mediante SFC. Como racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	
	WX003A	Tiempo de retención de SFC 2,343 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 1H).	525,9 (M+H) ⁺
WX003B	Tiempo de retención de SFC 2,685 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 1H).		
4	Método de detección de SFC: columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 2,5 minutos, 40 % durante 2 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto. Caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.		
	WX004	El producto bruto obtenido después de la hidrogenación se separó directamente por SFC para dar los enantiómeros. Como racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	
	WX004A	Tiempo de retención de SFC 3,636 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 8H), 1,16-1,14 (m, 1H).	554,0 (M+H) ⁺
WX004B	Tiempo de retención de SFC 3,940 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 8H), 1,19-1,16 (m, 1H).		
5	WX005	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 5,36-	552,1 (M+H) ⁺

ES 2 986 922 T3

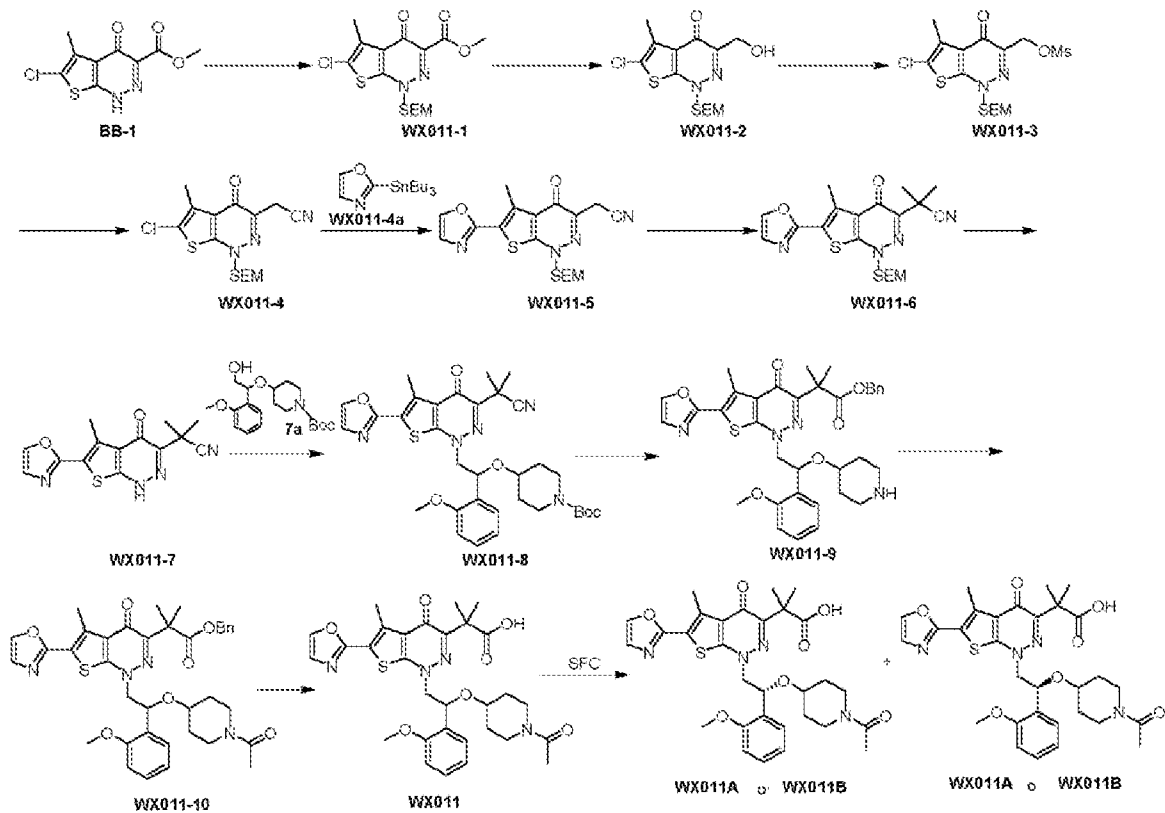
Ejemplo	Compuesto	RMN	MS <i>m/z</i> :
		5,34 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 4H).	
6	WX006	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H).	566,2 (M+H) ⁺
7	Método de detección de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 50 x 3 mm de D.l., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en isopropanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 2,5 minutos, 40 % durante 0,35 min, del 40 % de vuelta al 5 % en 0,15 minutos. Caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm.		
	WX007	El producto crudo se separó directamente mediante SFC para dar los enantiómeros. Como racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	594,0 (M+H) ⁺
	WX007A	Tiempo de retención de SFC 1,875 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 5H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 1H).	
WX007B	Tiempo de retención de SFC 2,177 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,26-2,07 (m, 4H), 1,74-1,73 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 5H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H).		
8	Método de detección de SFC: columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm de D.l., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en isopropanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 2,5 minutos, al 40 % durante 0,35 minutos, del 40 % al 5 % en 0,15 minutos. Caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.		
	WX008	El producto crudo se separó directamente mediante SFC para dar los enantiómeros. Como racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	596,1 (M+H) ⁺
	WX008A	Tiempo de retención de SFC 2,017 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 5H), 3,79-3,61 (m, 4H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 1H).	
WX008B	Tiempo de retención de SFC 2,336 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 1H).		
9	Método de detección de SFC: columna: Chiralcel AD-3 100 x 4,6 mm de D.l., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.		
	WX009	El producto crudo se separó directamente mediante SFC para dar los enantiómeros. Como racematos con una relación de 1:1, detectados	562,1 (M+H) ⁺

Ejemplo	Compuesto	RMN	MS <i>m/z</i> :
		por SFC.	
	WX009A	El tiempo de retención de SFC es de 3,273 min. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,14-4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,19-1,17 (m, 1H).	
	WX009B	El tiempo de retención de SFC es de 3,674 min. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 1H).	
10	WX010	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76-8,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 5H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,39-2,21 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 1H)	595,1 (M+H) ⁺
		Método de detección de SFC: columna: Lux 3u Celulosa-2 150 x 4,6 mm de D.I., 3 μm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	
16	WX016A	El tiempo de retención de SFC es de 3,725 min. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 5,37-5,36 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,83-0,79 (m, 1H).	572,1 (M+H) ⁺
	WX016B	El tiempo de retención de SFC es de 6,972 min. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H) 4,41-4,37 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,39-3,23 (m, 3H), 2,97 (s, 3H) 1,73-1,70 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 1H), 0,83-0,85 (m, 1H).	

Ejemplo 11: WX011



Ruta sintética:



Etapa 1: síntesis del compuesto WX011-1

5 El compuesto BB-1 (20 g, 77,32 mmol) se disolvió en DMF (270 ml), se añadió NaH (4,02 g, 60 % disperso en aceite mineral, 100,51 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después se añadió SEM-Cl (15 ml, 84,75 mmol) y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml x 2). La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada (100 ml x 4), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX011-1.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,52 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 2H) 2,59 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 2: síntesis del compuesto WX011-2

15 El compuesto WX011-1 (10 g, 25,71 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), se añadió borohidruro de litio (2,8 g, 128,55 mmol) a la misma, y se dejó a la reacción continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y el metanol se eliminó a presión reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 2), y la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 3: síntesis del compuesto WX011-3

20 El compuesto WX011-2 (8 g, 22,16 mmol) y trietilamina (6,2 ml, 44,33 mmol) se disolvieron en DCM (100 ml), se añadió MsCl (2,3 ml, 29,68 mmol) a la misma a 0 °C, y la reacción se dejó continuar durante 1 hora después de que se completara la adición. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con DCM (60 ml x 2). La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: síntesis del compuesto WX011-4

25 El compuesto WX011-3 (8,5 g, 19,36 mmol) se disolvió en DMF (100 ml), se añadió NaCN (4,07 g, 83,04 mmol) a la misma, y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (100 ml x 4), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida.

El residuo resultante se separó por columna de cromatografía para dar el compuesto diana WX011-4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,51 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 5: síntesis del compuesto WX011-5

5 El compuesto WX011-4 (2,5 g, 6,76 mmol), se disolvieron 2-(tri-*n*-butilestanil)oxazol (6,05 g, 16,89 mmol) en tolueno (30 ml), y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,56 g, 1,35 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno 3 veces y se elevó a 120 °C, y la reacción se dejó continuar durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con fluoruro de potasio saturado (20 ml). Se añadió agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se separó por columna de cromatografía para dar el
10 compuesto diana WX011-5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 6: síntesis del compuesto WX011-6

15 El compuesto WX011-5 (1,9 g, 4,72 mmol) y yoduro de metilo (1,6 ml, 25,50 mol) se disolvieron en THF (20 ml), se añadió gota a gota una disolución de *tert*-butóxido de potasio (1 M, 14,2 ml, 14,2 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró para eliminar el desecante, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 7: síntesis del compuesto WX011-7

20 El compuesto WX011-6 (1 g, 2,32 mmol) se añadió a una disolución de TBAF (1 M, 15 ml, 15 mmol) en THF, y la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml x 5), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró para eliminar el desecante, y el disolvente en el filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,81 (s, 6H).
25

Etapa 8: síntesis del compuesto WX011-8

30 El compuesto WX011-7 (0,56 g, 1,86 mmol), el compuesto WX011-7a (786 mg, 2,24 mmol) y trifenilfosfina (978 mg, 3,73 mmol) se añadieron a THF (10 ml), se añadió DIAD a la misma a 0 °C (730 µl, 3,75 mmol) y la reacción se dejó funcionar a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: [M+Na] = 656,2.

Etapa 9: síntesis del compuesto WX011-9

35 El compuesto WX011-8 (0,9 g, 1,42 mmol) se disolvió en alcohol bencílico (15 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 15 ml) a la misma, y se dejó a la reacción continuar a 50 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió con éter metil *tert*-butílico (150 ml) para dar el compuesto diana WX011-9. LCMS: [M+H]⁺ = 643,4.

Etapa 10: síntesis del compuesto WX011-10

40 Se añadió DCM (0,7 ml) al compuesto WX011-9 (0,1 g, 155,58 µmol), se añadió hidróxido sódico (1 M, 0,8 ml), seguido de cloruro de acetilo (44 µl, 622 µmol), y luego se dejó a la reacción continuar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró para eliminar el desecante y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía preparativa (condición de ácido clorhídrico) para dar el compuesto diana WX011-10. LCMS: [M+H]⁺ = 707,1.

Etapa 11: síntesis del compuesto WX011

45 El compuesto WX011-10 (50 mg, 73,01 µmol) se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió Pd al 10 %/C (100 mg) en atmósfera de nitrógeno. El sistema de reacción se purgó con hidrógeno 3 veces, y después la reacción se dejó continuar en atmósfera de hidrógeno (103,42 kPa (15 psi)) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo. El residuo se separó por cromatografía preparativa (condición de ácido clorhídrico) para dar el compuesto diana WX011.


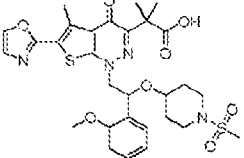
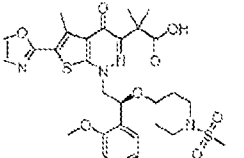
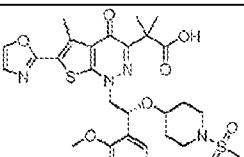
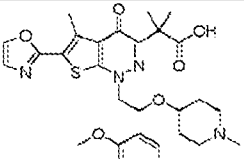
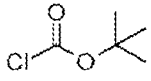
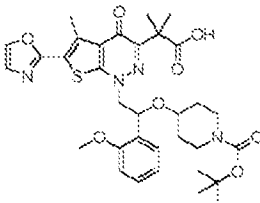
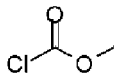
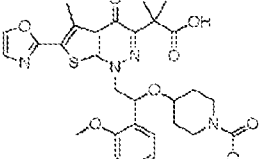
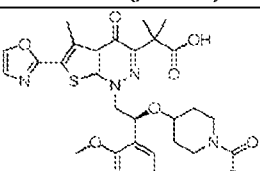
50 El compuesto WX011 Se analizó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: (S,S)Whelk-01, 100 x 4,6 mm de D.I., 5 µm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en metanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm) como racematos. Los isómeros quirales WX011A y WX011B se separaron y sus tiempos de retención fueron 3,078 min y 3,734 min, respectivamente.

WX011A, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,47-3,00 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 1,93, 1,91 (2s, 3H), 1,54-1,19 (m, 10H); LCMS (5-95 AB/1,5 min): Rt = 0,904; [M+Na] = 617,3.

5 WX011B, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,47-7,42 (m, 1H) 7,30-7,26 (m, 2H) 6,99-6,96 (m, 1H) 6,86-6,84 (m, 1H) 5,47-5,42 (m, 1H) 4,39-4,33 (m, 1H) 4,15-4,10 (m, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,47-3,00 (m, 5H) 2,95 (s, 3H) 1,93, 1,91 (2s, 3H) 1,54-1,19 (m, 10H); LCMS (5-95 AB/1,5 min): Rt = 0,904; [M+Na] = 617,4.

Con referencia a los métodos sintéticos de las etapas 10 y 11 en el ejemplo 1, cada ejemplo en la siguiente tabla se sintetizó usando diferentes fragmentos intermedios en la etapa 10. Las estructuras de la tabla también representan sus posibles isómeros.

10 Tabla 3. Estructura de compuesto de cada ejemplo

Ejemplo	Fragmento intermedio	Estructura	Compuesto
12			WX012
			WX012A o WX012B
			WX012B o WX012A
13	Mel		WX013
14			WX014
15			WX015
			WX015A o WX015B

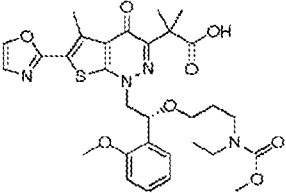
Ejemplo	Fragmento intermedio	Estructura	Compuesto
			WX015B o WX015A

Tabla 4. Datos de RMN y MS de cada ejemplo

Ejemplo	Compuesto	RMN	MS m/z:
12		Método de detección de SFC: Columna: (S,S)Whelk-01, 100 x 4,6 mm de D.l., 5 µm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en metanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	
	WX012	Un par de racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	631,1 (M+H) ⁺
	WX012A	Tiempo de retención de SFC 2,649 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,41-7,39 (m, 1H) 7,28-7,26 (m, 2H) 6,99-6,95 (m, 1H) 6,87-7,85 (m, 1H) 5,43-5,41 (m, 1H) 4,40-4,37 (m, 1H) 4,11-4,06 (m, 1H) 3,83 (s, 3H) 3,45-3,41 (m, 1H) 3,15-3,00 (m, 1H) 2,90 (s, 1H) 2,85-2,72 (m, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,30-2,27 (m, 1H) 1,66-1,18 (m, 10H).	
	WX012B	Tiempo de retención de SFC 3,874 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,41-7,39 (m, 1H) 7,28-7,26 (m, 2H) 6,99-6,95 (m, 1H) 6,87-7,85 (m, 1H) 5,43-5,41 (m, 1H) 4,40-4,37 (m, 1H) 4,11-4,06 (m, 1H) 3,83 (s, 3H) 3,45-3,41 (m, 1H) 3,15-3,00 (m, 1H) 2,90 (s, 1H) 2,85-2,72 (m, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,30-2,27 (m, 1H) 1,66-1,18 (m, 10H).	
13	WX013	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84-7,82 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,10-7,09 (m, 1H), 7,0-6,98 (m, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H) 4,53-4,49 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 4H), 3,65-3,65 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 5H), 2,65-2,35 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 10H).	567,4 (M+H) ⁺
14	WX014	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,44-7,43 (m, 1H) 7,26-7,20 (m, 2H) 6,99-6,95 (m, 1H) 6,84-7,82 (m, 1H) 5,42-5,41 (m, 1H) 4,38-4,34 (m, 1H) 4,18-4,12 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 3,45-3,42 (m, 1H) 3,29-3,19 (m, 1H) 2,96 (s, 3H) 2,95-2,85 (m, 2H) 1,52 (s, 3H) 1,50 (s, 3H) 1,35-1,31 (m, 3H) 1,18 (s, 9H) 1,04-1,03 (m, 1H).	653,1 (M+H) ⁺
15		Método de detección SFC: columna: Chiralcel OJ-3, 100 x 4,6 mm de D.l., 3 µm; fase móvil: A: dióxido de carbono supercrítico, B: dietilamina al 0,05 % en etanol; gradiente: B del 5 % al 40 % en 4,5 minutos, 40 % durante 2,5 minutos, de nuevo al 5 % de equilibrio durante 1 minuto; caudal: 2,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	
	WX015	El producto bruto obtenido después de la hidrogenación se separó directamente por SFC para dar los enantiómeros. Como racematos con una relación de 1:1, detectados por SFC.	
	WX015A	Tiempo de retención de SFC 2,475 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,28-7,20 (m, 2H) 7,00-6,95 (m, 1H) 6,85-7,83 (m, 1H) 5,43-5,41 (m, 1H) 4,38-4,34 (m, 1H) 4,16-4,11 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 3,55 (s, 3H) 3,45-3,05 (m, 5H) 2,96 (s, 1H) 1,60-1,10 (m, 10H).	611,4 (M+H) ⁺
	WX015B	Tiempo de retención de SFC 2,658 min ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H) 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,28-7,20 (m, 2H) 7,00-6,95 (m, 1H) 6,85-7,83 (m, 1H) 5,43-5,41 (m, 1H) 4,38-4,34 (m, 1H) 4,16-4,11 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 3,55 (s, 3H) 3,45-3,05 (m, 5H) 2,96 (s, 1H) 1,60-1,10 (m, 10H).	

Ejemplo experimental 1: evaluación *in vitro*

Objetivo de este experimento:

Se determinó el valor IC₅₀ para evaluar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la acetil-CoA carboxilasa (ACC).

5 Materiales experimentales:

Proteína: acetil-CoA carboxilasa 1 humana (hACC1) y acetil-CoA carboxilasa 2 humana (hACC2).

Sustrato: NaHCO₃

Cofactor: acetil coenzima A, ATP

Activador: citrato de potasio

10 Método experimental:

1. Se añadió 1 vez de la enzima/sustrato/cofactor a los pocillos de la placa de pocillos.

2. Según la tecnología acústica, las disoluciones de los compuestos en DMSO se añadieron a la mezcla enzimática anterior y la mezcla se preincubó durante 15 minutos.

3. Se añadió ATP para iniciar la reacción y la mezcla se agitó hasta que se mezcló completamente.

15 4. La mezcla se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente.

5. Después de inactivar la reacción, la incubación continuó durante 40 minutos.

6. Después de añadir los reactivos de detección, la mezcla se incubó durante 30 minutos.

7. Medir la luminiscencia.

20 8. Análisis de los datos: en base a la curva patrón de ADP, la luminiscencia se convirtió en la concentración de producto de ADP y se calculó la actividad enzimática. Se usó el software Graphpad Prism para ajustar la curva para obtener el valor IC₅₀. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de prueba de cribado *in vitro* de los compuestos de la presente descripción

Compuesto	hACC1 (nM)	hACC2 (nM)
WX001B	4,9	8
WX002	53,6	8,7
WX003B	10,9	3,4
WX004B	14,1	10,3
WX005	46,6	45
WX006	20,3	22,1
WX007B	9,1	12,6
WX008B	5,3	13,9
WX009B	5,6	11
WX010	83,9	70,7
WX011	26	10,9
WX012	14,2	5,7
WX014	26	7,2
WX015	20,2	7,0
WX016B	11,1	4,8

25 Conclusión: Los compuestos de la presente descripción tienen una fuerte actividad inhibitora sobre la enzima ACC1/ACC2 humana.

Ejemplo experimental 2: Evaluación de las características farmacocinéticas de los compuestos

Objetivo de este experimento:

Probar las características farmacocinéticas de los compuestos en ratones C57BL/6

Materiales experimentales:

- 5 Ratones C57BL/6 (machos, 18-30 g, 7-9 semanas, Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.)

Operación experimental:

10 La disolución transparente de los compuestos de prueba (0,5 mg/ml en DMSO al 10 %, estearato de polietilenglicol al 10 %, agua al 80 %) se inyectó a través de la vena de la cola en 4 ratones C57BL/6 macho (en ayunas durante la noche, 7-9 semanas), a una dosis de 2,0 mg/kg. Las suspensiones o disoluciones transparentes de los compuestos de prueba (1 mg/ml en PEG400 al 10 %, (metilcelulosa al 0,5 % + Tween 80 al 0,2 %) al 90%) se administraron por sonda oral a 4 ratones C57BL/6 macho (en ayunas durante la noche, 7-9 semanas), a una dosis de 10 mg/kg.

15 Se colocaron dos ratones en cada grupo y se sometieron a muestreo de sangre alternativamente, de 4 a 5 puntos temporales por ratón. A las 0,0833 h (grupo IV solamente), 0,25 h, 0,5 h, 1,0 h, 2,0 h, 4,0 h, 6,0 h, 8,0 h, y 24 h después de la administración intravenosa u oral, se recogieron aproximadamente 30 µl de sangre por punción en vena safena y se añadieron a un tubo de anticoagulación con EDTA-K₂, y el plasma se aisló por centrifugación. La concentración plasmática del fármaco se determinó mediante LC-MS/MS, y se usó el software farmacocinético WinNonlin™ versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) para calcular parámetros farmacocinéticos relevantes usando el método trapezoidal logarítmico lineal modelo no compartimental.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 6:

20 Tabla 6. Resultados de la prueba farmacocinética

La muestra de prueba (compuestos preparados en cada ejemplo)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Semivida T _{1/2} (h)	AUC _{0-último} (nM.h)	Biodisponibilidad F (%)
WX004B	27,3	1,85	7211	66,7
WX008B	51,9	0,60	304	5,86
WX009B	92,1	0,61	40	1,26

Conclusión: Los compuestos de la presente descripción pueden mejorar significativamente los parámetros farmacocinéticos individuales o parciales en el ratón.

Ejemplo experimental 3: Estudio farmacodinámico *in vivo* en modelo de ratón NASH inducido por HFD+CCl₄

25 Objetivo de este experimento:

El objetivo de esta investigación es estudiar el efecto del compuesto sobre la mejora del modelo de ratón de NASH y la fibrosis hepática en HFD+CCl₄, con I-181 como compuesto de referencia.

30 I-181 es un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa y actualmente está experimentando un estudio clínico de fase II sobre enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). El modelo de ratón de HFD+CCl₄ usado en este estudio es un modelo animal que simula la enfermedad del hígado graso no alcohólico humano que evoluciona a NASH, la dieta alta en grasa causa la acumulación de grasa y esteatosis en las células hepáticas; CCl₄ (inyección intraperitoneal, dos veces a la semana) simula el "segundo resultado" de la lesión hepática. Este modelo es estable y fiable y tiene una alta similitud con la patogénesis de la NASH humana, tiene las principales características patológicas de la NASH, incluyendo esteatosis, apoptosis, inflamación y fibrosis, y también muestra niveles elevados de aminotransferasa (ALT y AST) en plasma.

35 Diseño experimental:

40 El modelado para este experimento incluía dos etapas de pienso rico en grasa e inducción de CCl₄. En primer lugar, los ratones se alimentaron con pienso rico en grasas para inducir hígado graso no alcohólico, y se seleccionaron ratones con peso corporal > 38 g. Los ratones se alimentaron continuamente con pienso rico en grasa y simultáneamente se inyectaron intraperitonealmente con CCl₄ al 25 %, 0,5 mg/kg, dos veces a la semana, durante un total de cuatro semanas. El día de inicio de la administración de CCl₄ se estableció como el día 0, y el momento de inicio de la administración de CCl₄ se estableció como hora 0. El día de inicio de administración de CCl₄, se inició la administración intragástrica, y el volumen de administración de cada grupo fue de 5 ml/kg, una vez al día durante 4 semanas (28 días). El momento de inyección de CCl₄ debería estar separado más de 4 horas del primer punto de tiempo de administración del fármaco en este día. Se establecieron 6 grupos en este experimento, concretamente, el

5 grupo de control sano, el grupo modelo, el grupo de compuesto de referencia (GS-0976), el grupo de compuesto de prueba (WX004B, tres dosis). El grupo control sano tenía 10 ratones normales, que se alimentaron con pienso normal durante el experimento, sin inyección de CCl₄; se usaron 50 ratones obesos en el grupo modelo y el grupo de administración, 10 ratones en cada grupo. Después del agrupamiento, se inyectó CCl₄ por vía intraperitoneal y se administraron las diferentes dosis de los fármacos. El agrupamiento y el régimen de dosificación se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Agrupamiento de animales y régimen de dosificación

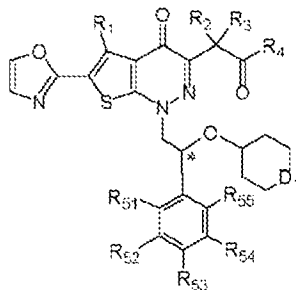
Grupo	Número de animales	Compuesto de ensayo	Disolvente	Régimen de dosificación (dosis modo de administración frecuencia duración total)	Pienso e inyección de CCl ₄
Grupo de control sano	10	Disolvente	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	0 sonda oral QD Día 0-27	Pienso normal, sin inyección de CCl ₄
Grupo modelo	10	Disolvente	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	0 sonda oral QD Día 0-27	Pienso rico en grasas, inyección de CCl ₄
I-181, 3 mpk	10	I-181	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	3 mg/kg sonda oral QD Día 0-27	Pienso rico en grasas, inyección de CCl ₄
WX004B, 0,5 mpk	10	WX004B	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	0,5 mg/kg sonda oral QD Día 0-27	Pienso rico en grasas, inyección de CCl ₄
WX004B, 1 mpk	10	WX004B	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	1 mg/kg sonda oral QD Día 0-27	Pienso rico en grasas, inyección de CCl ₄
WX004B, 3 mpk	10	WX004B	40 % de polietilenglicol/10 % de solutol/50 % de agua	3 mg/kg sonda oral QD Día 0-27	Pienso rico en grasas, inyección de CCl ₄

Resultados experimentales:

10 En el modelo de ratón inducido por la combinación de una dieta rica en grasas y CCl₄, WX004B logra la misma eficacia tanto en NAS como en fibrosis como el compuesto de referencia a una dosis más alta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (II), un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(II)

5 en donde,

D₁ se selecciona de -O- y -N(R₆)-;

R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_a;

10 R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_b;

R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I y alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_c;

o, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el cicloalquilo C₃₋₇ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_d;

15 R₄ se selecciona de OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_e;

cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_f;

20 R₆ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)₂- y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, en donde alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)-, alquil C₁₋₆-S(=O)₂- y alquil C₁₋₆-O-C(=O)- están opcionalmente sustituidos por R_g;

cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f y R_g se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R; cada R se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH y NH₂;

25 el heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados independientemente de -NH-, -O-, -S- y N;

el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero (*R*) o (*S*) individual o enriquecido en un enantiómero.

30 2. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde, cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f y R_g se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH y NH₂.

3. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₁ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CH₃.

35 4. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃ y Et.

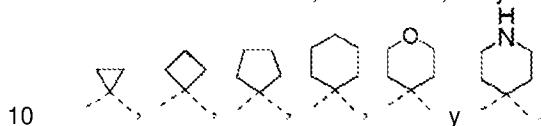
5. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₃ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CH₃ y Et.

6. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y

heterocicloalquilo de 5-6 miembros, el cicloalquilo C₃₋₆ y el heterocicloalquilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_d.

7. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₂ y R₃ están unidos entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo y piperidinilo, en donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_d.

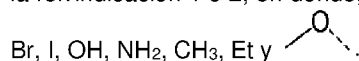
8. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₂ y R₃ se unen entre sí para formar un anillo, el anillo se selecciona de



9. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₄ se selecciona de OH y NH₂.

10. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_f.

11. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, cada uno de R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ se selecciona independientemente de H, F, Cl,

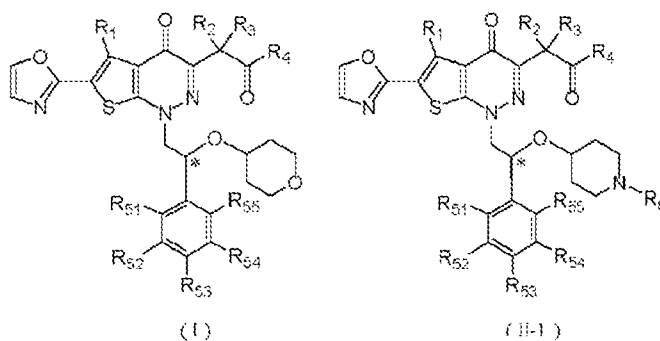


12. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, R₆ se selecciona de H, alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-C(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)₂- y alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, en donde alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-C(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)-, alquil C₁₋₃-S(=O)₂- y alquil C₁₋₄-O-C(=O)- está opcionalmente sustituido por R_g.

13. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según

la reivindicación 1 o 2, en donde, R₆ se elige de H, CH₃, CH₃-C(=O)-, CH₃-S(=O)₂-, CH₃-O-C(=O)- y

14. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el compuesto se selecciona de



en donde,

R₁ es según la reivindicación 1 o 3;

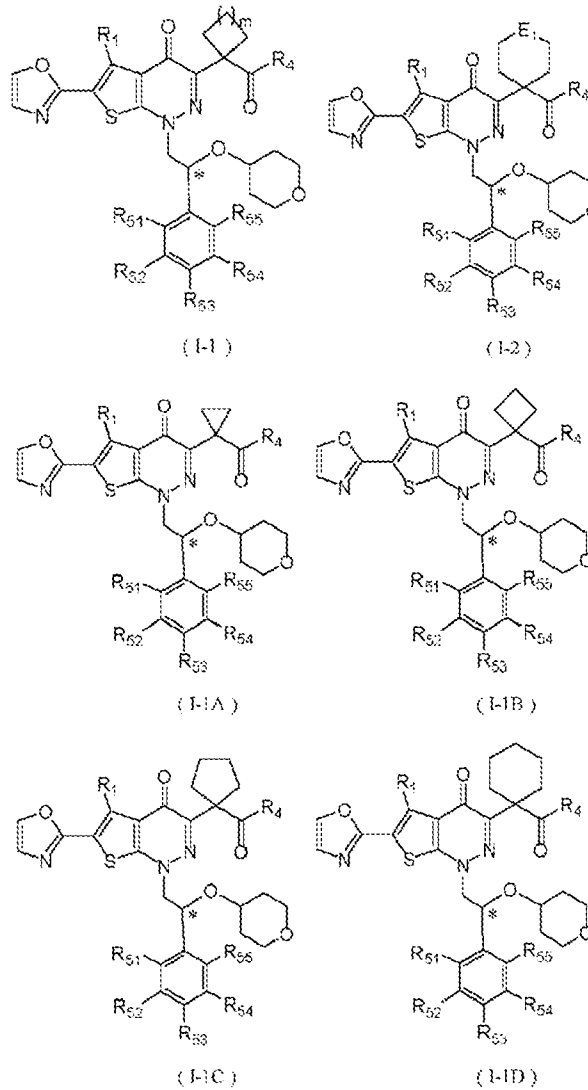
R₄ es según la reivindicación 1 o 9;

R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ son como según la reivindicación 1, 10 u 11;

R₆ es según la reivindicación 1, 12 o 13;

el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero (*R*) o (*S*) individual o enriquecido en un enantiómero.

15. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 14, en donde el compuesto se selecciona de



5

en donde,

m es 0, 1, 2 o 3;

E₁ es -O- o -NH-;

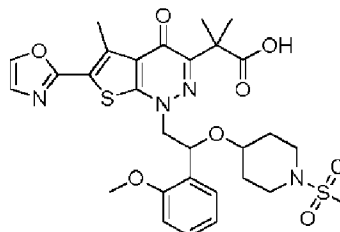
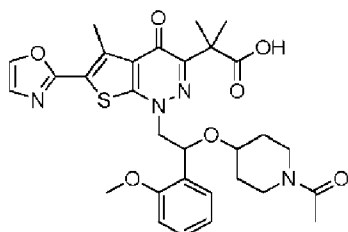
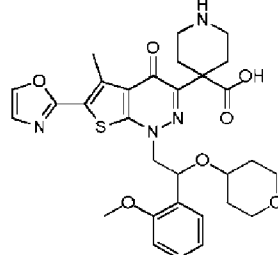
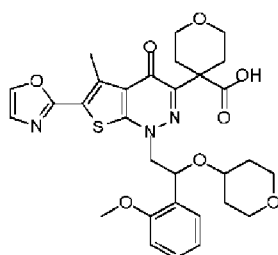
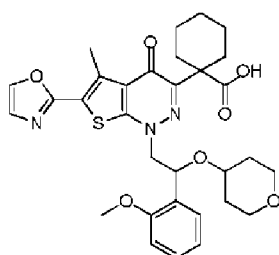
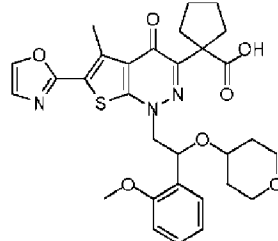
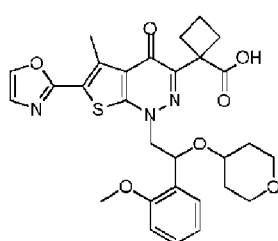
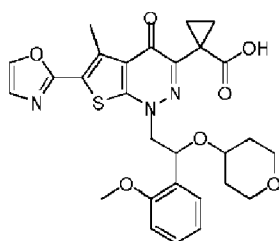
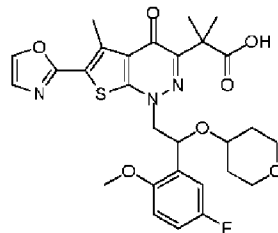
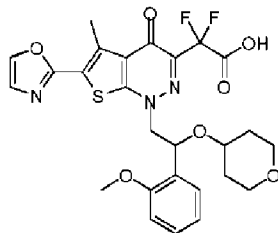
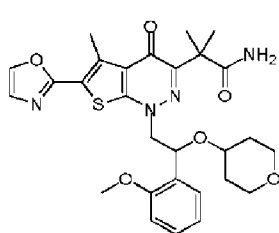
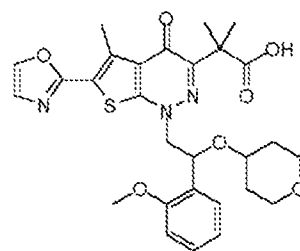
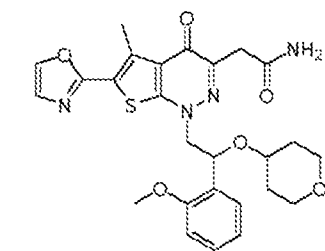
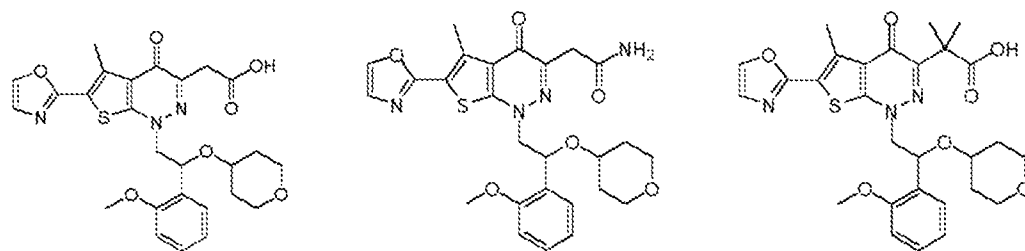
R₁ es según la reivindicación 1 o 3;

10 R₄ es según la reivindicación 1 o 9;

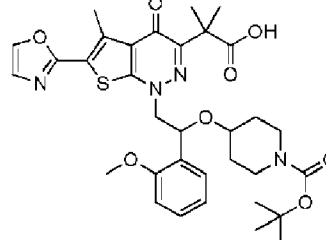
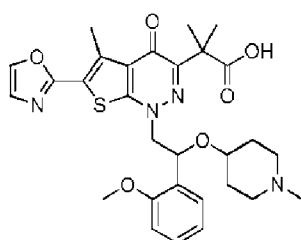
R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ y R₅₅ son según la reivindicación 1, 10 u 11;

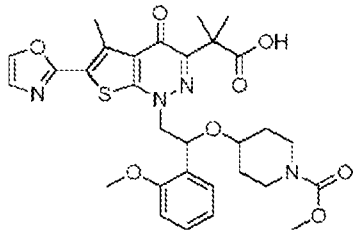
el átomo de carbono marcado con "*" es un átomo de carbono quiral, y existe en forma de enantiómero (*R*) o (*S*) individual o enriquecido en un enantiómero.

15 16. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

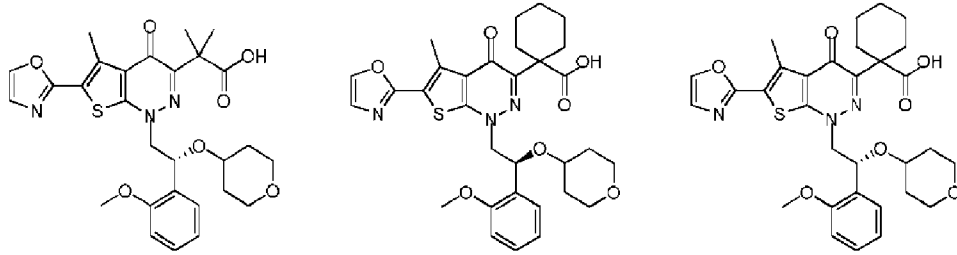
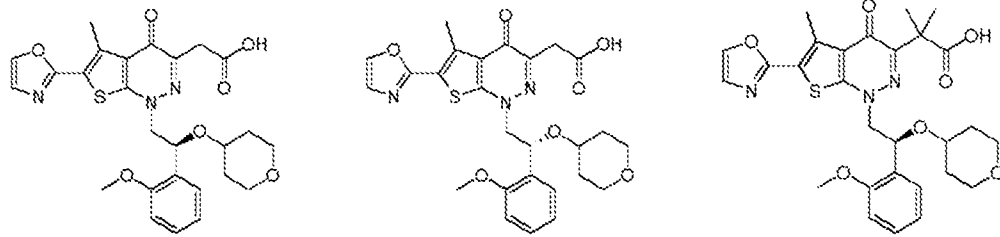


5

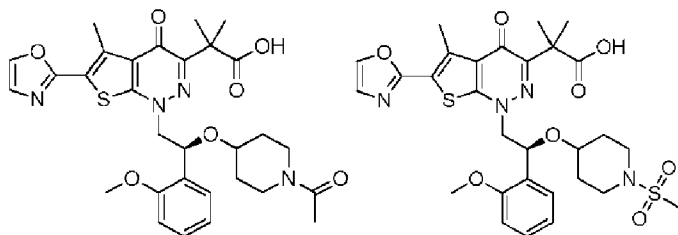
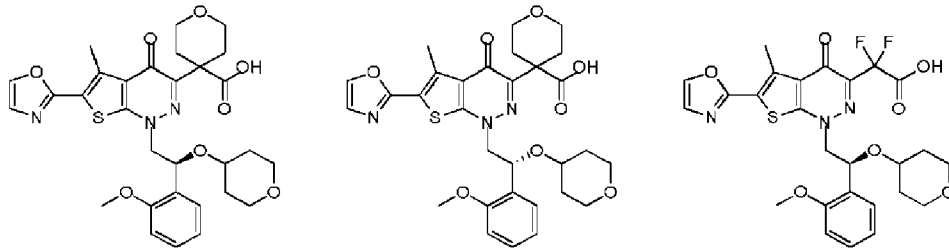


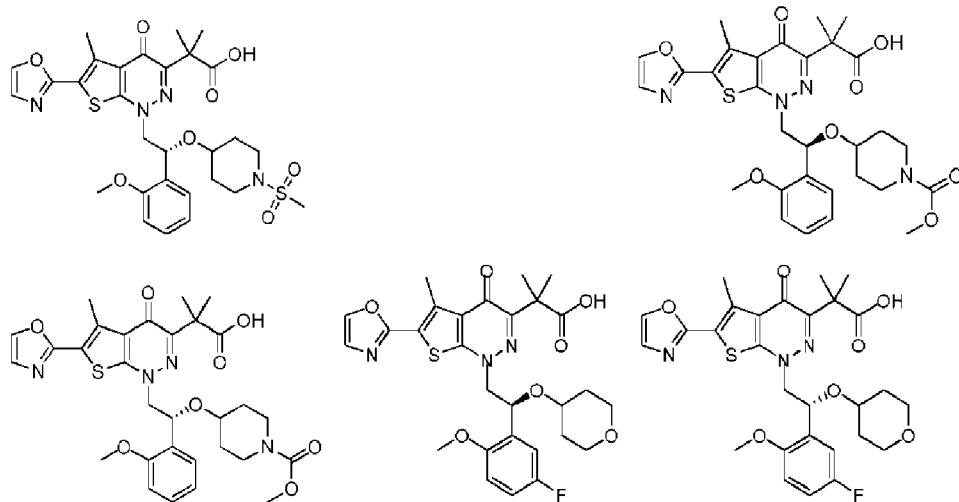


17. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 16,



5





18. El compuesto, el estereoisómero o tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis.

5