

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 578**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2019** **PCT/CN2019/083086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2019** **WO19201282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2019** **E 19788896 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022** **EP 3783000**

54 Título: **Inhibidor de cinasas macrocíclico**

30 Prioridad:

18.04.2018 CN 201810341398

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

18.10.2022

73 Titular/es:

HITGEN INC. (100.0%)
Building 6, No. 8, Huigu 1st East Road, Tianfu
International Bio-Town, Shuangliu District
Chengdu, Sichuan 610200, CN

72 Inventor/es:

LI, JIN;
ZHANG, DENGYOU;
FENG, JINGCHAO;
WANG, ZHI;
PAN, LEICHANG;
HU, JING y
CHEN, WEI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 925 578 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

Inhibidor de cinasas macrocíclico

5 **Campo**

La invención se refiere a un compuesto macrocíclico y a su uso en la fabricación de un medicamento.

10 **Antecedentes**

La familia de cinasas receptoras de tropomiosina (Trk, *tropomyosin receptor kinase*) es una clase de tirosina cinasas receptoras e incluye tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Después de activarse mediante factores neurotróficos, la Trk influye en la supervivencia y en la diferenciación de las neuronas e influye significativamente en la función de las neuronas a través de varias vías de señalización.

Se ha informado que los inhibidores de la vía de Trk/factor neurotrófico son eficaces en muchos modelos de dolor animal (Zahn, P.K. *et al.* J. Pain, 2004 (5): 157-163; Shelton, D.L. *et al.* Pain, 2005 (116): 8-16). Además, los factores neurotróficos secretados por células tumorales y por macrófagos infiltrantes de tumor, estimulan directamente la TrkA en las fibras periféricas del dolor. Se ha informado que la activación de la vía de TrkB puede regular varios tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S. *et al.* J. Physiol, 2005 (569): 685-695), dolor neuropático (Thompson, S.W. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1999 (96): 7714-7718) y dolor quirúrgico (Li, C.Q. *et al.* Molecular Pain, 2008 (28): 1-11).

Se ha informado que la sobreexpresión, la activación, la amplificación y/o la mutación de Trk, están asociadas a una variedad de cánceres, incluyendo neurocitoma (Brodeur, G.M. *et al.* Nat. Rev. Cancer, 2003 (3): 203-216), melanoma (Truzzi, F. *et al.* Dermato-Endocrinology, 2008 (1): 32-36), cáncer de mama (Jin, W. *et al.* Carcinogenesis, 2010 (11): 1939-1947) y cáncer gástrico (Du, J. *et al.* World J. Gastroenterology, 2003 (7): 1431-1434) etc. En modelos preclínicos, inhibidores de molécula pequeña no selectivos de TrkA, TrkB y TrkC, inhibieron eficazmente el crecimiento tumoral y acabaron con la metástasis tumoral (Pierottia, M.A. *et al.* Cancer Letters, 2006 (232): 90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* Cancer Res, 2008 (68): 346-351).

También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña no selectivos de TrkA, TrkB y TrkC, son eficaces en modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias, incluyendo asma (Freund, M.V. *et al.* Pharmacology & Therapeutics, 2008 (117): 52-76), enfermedad inflamatoria intestinal (Mola, F.F. *et al.* Gut, 2000 (46): 670-678) y dermatitis específica (Dou, Y.C. Arch. Derma. Res., 2006 (298): 31-37), etc.

También se ha informado que la vía de Trk/factor neurotrófico está implicada en enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, F. *et al.* Neuroendocrinology, 2006 (27): 404-414).

Por lo tanto, es necesario desarrollar más inhibidores de molécula pequeña de Trk para el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurológicas de la jubilación y similares.

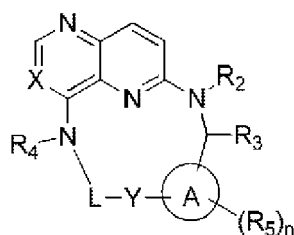
En el documento WO 2005/058913 se describen inhibidores de tirosina cinasa que se ha descubierto que poseen actividad antiproliferativa, tal como actividad anticancerosa.

En el documento WO 2012/125668 se describen inhibidores de proteína cinasa de la familia de cinasas relacionadas con la tropomiosina (Trk) útiles en el tratamiento del dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, soriasis, trombosis, una enfermedad, un trastorno, una lesión o disfunción relacionados con desmielinización (*dysmyelination* o *demyelination*) de una enfermedad o trastorno asociado a actividades anómalas de la TrkA receptora del factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*).

50 **Sumario**

Con el fin de resolver los problemas anteriores, la presente invención proporciona una clase de inhibidores de cinasas macrocíclicos.

La presente invención proporciona un compuesto como se muestra en la fórmula I o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

5 en donde

X se selecciona entre CR₁ o N;

10 R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_aR_b, -NR_aS(O)₂R_b o -NR_aS(O)₂NR_aR_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

15 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

20 R₃ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b y -NR_aC(O)R_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

o R₂ y R₃ están conectados para formar un heterociclo de 4-10 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con m R_c;

25 R₄ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

30 el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un heterociclo aromático de 5-10 miembros;

n es 1, 2, 3 o 4;

35 R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_aR_b, -NR_aS(O)₂R_b y -NR_aS(O)₂NR_aR_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

40 Y se selecciona entre O, S, -NR_a y -C(R_aR_b)-;

L se selecciona entre alquileno C₁₋₁₀, alquenileno C₂₋₁₀ y alquinileno C₂₋₁₀; en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno están sustituidos con m R_c;

45 m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo 3-10 miembros; y

50 R_c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, halógeno, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b y -NR_aS(O)₂R_b.

Además,

55 R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -

$\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_b$; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$; en donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 4-8 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con m R_c ;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un heterociclo aromático de 5-6 miembros;

n es 1, 2 o 3;

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

L se selecciona entre alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} y alquinilenilo C_{2-6} ; en donde el alquilenilo, alquenilenilo y alquinilenilo están sustituidos con m R_c ;

M es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros y heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

Además

R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros y heterocicloalquilo 3-6 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{R}_b$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 4-6 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con m R_c ;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

n es 1 o 2;

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ y $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c ;

L se selecciona entre alquilenilo C_{1-6} ; en donde el alquilenilo está sustituido con m R_c ; y

m es independientemente 0, 1 o 2.

Además,

R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, -

NR_aR_b , $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

R_2 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

5 R_3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$ y $-\text{NR}_a\text{R}_b$; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 5 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con m R_c ;

10

R_4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un anillo de piridina;

15

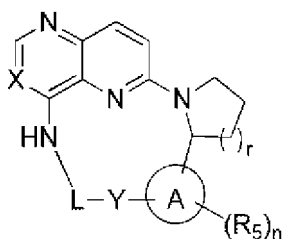
R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$ y $-\text{NR}_a\text{R}_b$; en donde el alquilo está sustituido con m R_c ;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

20

R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_a$ y $-\text{NR}_a\text{R}_b$.

Además, el compuesto como se muestra en la fórmula I o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable se muestra en la fórmula II:



25

Fórmula II

en donde

30

X se selecciona entre CR_1 o N;

R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$;

35

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un heterociclo aromático de 5-10 miembros;

n es 1, 2, 3 o 4;

40

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno;

Y se selecciona entre O, $-\text{NR}_a$ - y $-\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)-$;

45

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-10} ;

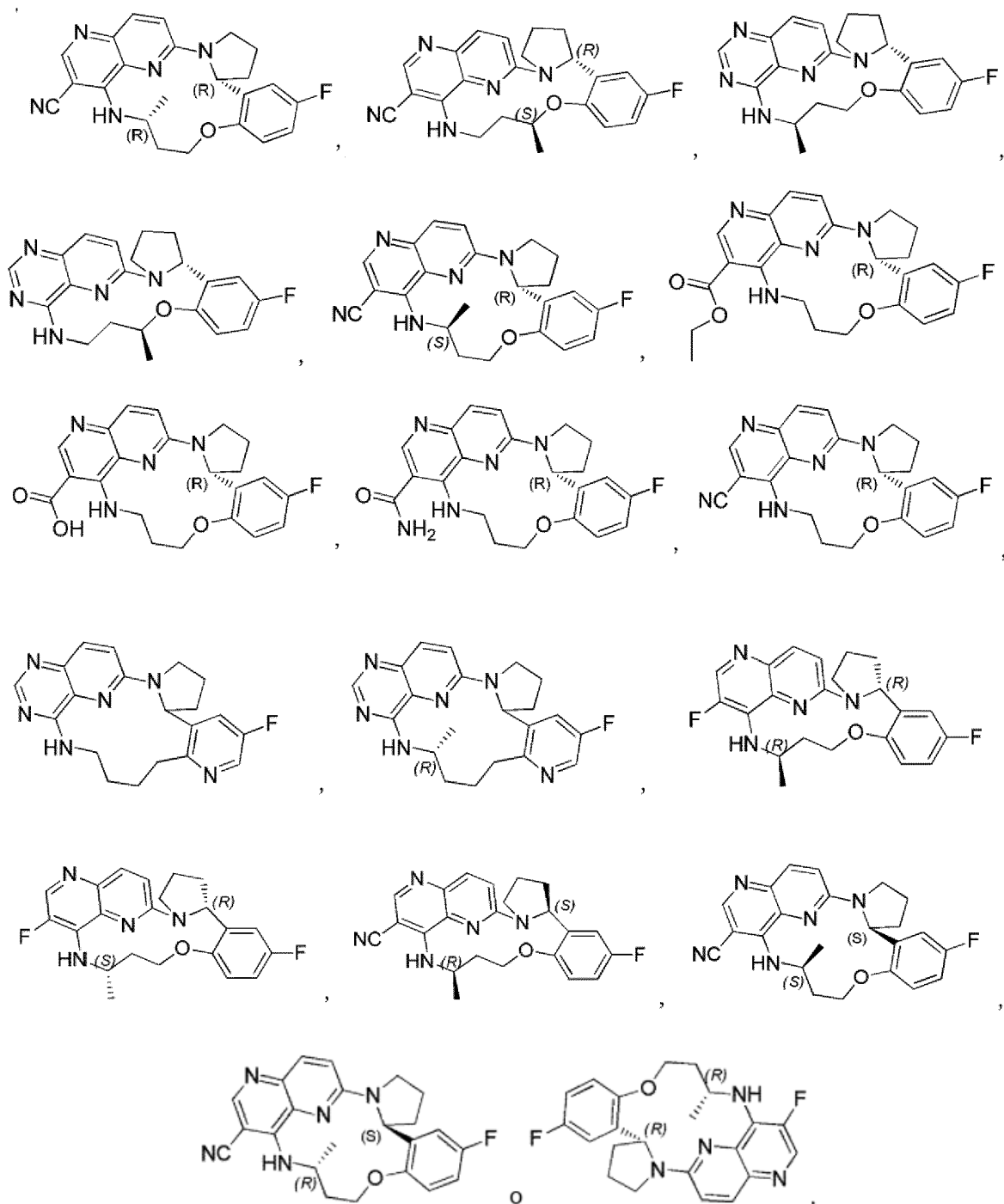
L se selecciona entre alquilenos C_{1-10} ; en donde el alquilenos está sustituido con m R_c ;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

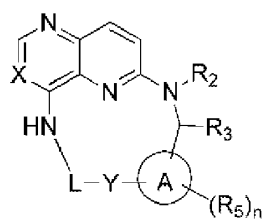
50

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

Además, el compuesto como se muestra en la fórmula II, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es:



Además, el compuesto como se muestra en la fórmula I, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable se muestra en la fórmula III:



Fórmula III

en donde

X se selecciona entre CR₁ o N;

R₁ se selecciona entre halógeno y -CN;

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un anillo de naftaleno;

n es 1, 2, 3 o 4;

R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno;

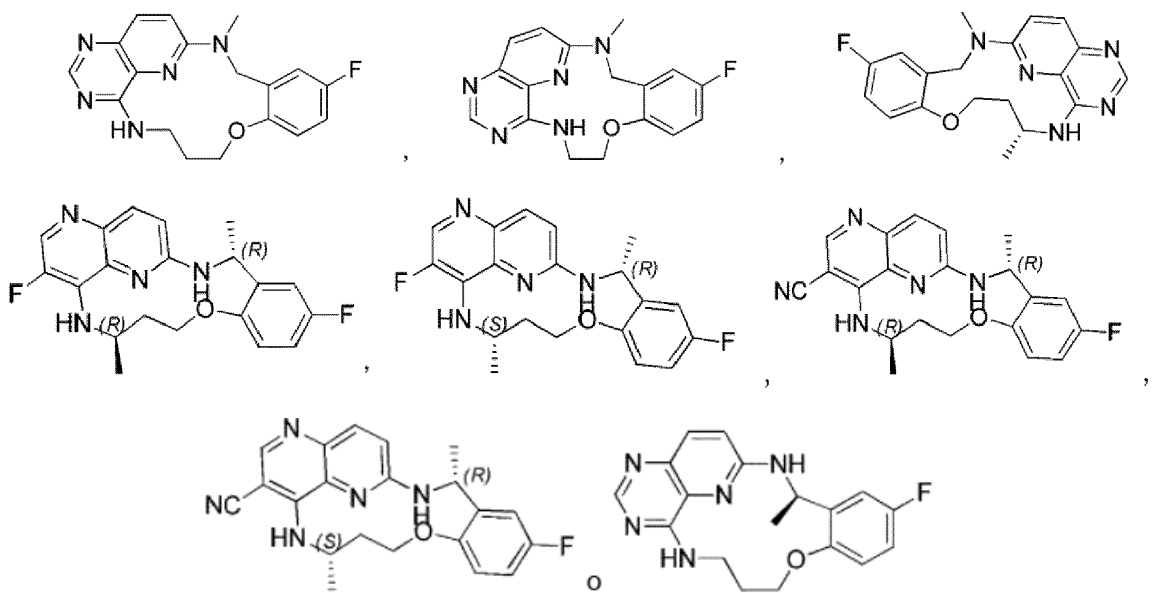
Y se selecciona entre O y -NR_a-;

R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;

L se selecciona entre alquileo C₁₋₁₀; en donde el alquileo está sustituido con m R_c; y

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

Además, el compuesto como se muestra en la fórmula III, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es:



La invención también proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un inhibidor de cinasas.

Además, el inhibidor de cinasas es un inhibidor de cinasas Trk.

Además, el inhibidor de cinasas Trk es un inhibidor de la cinasa TrkA.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con actividad anormal de las cinasas.

Además, la enfermedad relacionada con actividad anormal de las cinasas es una enfermedad relacionada con actividad anormal de las cinasas Trk.

Además, la enfermedad relacionada con actividad anormal de las cinasas Trk es una cualquiera o más de las enfermedades relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer e inflamación.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades neurodegenerativas, dolor crónico, dolor agudo, cáncer o enfermedades inflamatorias.

- 5 Además, la enfermedad es esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico, neurocitoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer gástrico, asma, enfermedad inflamatoria del intestino o dermatitis específica.

- 10 La presente invención también proporciona un medicamento, que es una formulación, preparado a partir del compuesto mencionado anteriormente, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un material auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 15 Las enfermedades relacionadas con la actividad de Trk definidas en la presente invención son aquellas en las que TrkA, TrkB y TrkC desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad.

- Las enfermedades relacionadas con la actividad de Trk incluyen dolor, cánceres o tumores malignos, enfermedades inflamatorias o enfermedades neurodegenerativas.

- 20 El dolor incluye dolor crónico y dolor agudo, que incluye, pero no se limita a dolor óseo, dolor visceral, dolor inflamatorio, migraña, lumbalgia crónica, síndrome de vejiga dolorosa y dolor neuropático causado por cánceres, cirugía, fracturas, metástasis tumoral, etc.

- 25 "Cáncer" o "tumor maligno" se refiere a cualquiera de una diversidad de enfermedades caracterizadas por proliferación incontrolada de células, en las que las células afectadas se localizan o tienen la habilidad de propagarse a otras partes del cuerpo por el torrente sanguíneo y el sistema linfático (es decir, metástasis) y a cualquiera de muchas estructuras características y/o características moleculares. "Célula cancerosa" se refiere a una célula que ha experimentado una progresión tumoral de varias etapas en las fases temprana, media o tardía. Los cánceres incluyen sarcoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de colon y cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I se usa para tratar un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, cáncer de cerebro, cáncer de mama, fibrosarcoma y carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de ovarios. En algunas realizaciones, el cáncer que se está tratando es un cáncer metastásico.

- 35 Las enfermedades inflamatorias incluyen diferentes afecciones caracterizadas por inflamación histopatológica. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen acné vulgar, asma, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, vasculitis, inflamación de las vías aéreas provocada por ácaros del polvo doméstico y cistitis intersticial. Existe un solapamiento significativo entre las enfermedades inflamatorias y las enfermedades autoinmunitarias. Algunas realizaciones de la invención se refieren al tratamiento de la enfermedad inflamatoria asma. El sistema inmunológico normalmente está implicado en las enfermedades inflamatorias, las cuales se manifiestan en reacciones alérgicas y alguna miopatía. Muchas enfermedades del sistema inmunológico provocan inflamación anormal.

- 45 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

- 50 Los compuestos y derivados proporcionados en la presente invención se pueden denominar de acuerdo con el sistema de denominación IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) o CAS (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH).

- Definición de los términos usados en la presente invención: A menos que se indique otra cosa, la definición inicial de un grupo o término proporcionado en el presente documento se aplica al grupo o el término usado a lo largo de la memoria descriptiva; a los términos que no se definen específicamente en el presente se les debe dar un significado que pueden determinar los expertos en la técnica basándose en la divulgación y el contexto.

"Sustitución" se refiere al reemplazo de átomos de hidrógeno en una molécula con otros átomos o moléculas diferentes.

- 60 El número mínimo y máximo de átomos de carbono en un grupo hidrocarburo se indica mediante un prefijo. Por ejemplo, el alquilo C_{a-b} indica cualquier grupo alquilo que contiene de "a" a "b" átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

- 65 Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente invención, "heterociclo" se refiere a un anillo saturado o un anillo insaturado no aromático que contiene

al menos un heteroátomo; en donde el heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

En la presente invención, "heterociclo aromático" se refiere a un anillo insaturado aromático que contiene al menos un heteroátomo; en donde heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

En la presente invención, "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarburo conectado a dos átomos respectivamente;

En la presente invención, "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y conectado a dos átomos respectivamente;

En la presente invención, "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarburo que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono y conectado a dos átomos respectivamente;

En la presente invención, "estereoisómero" incluye enantiómeros y diastereómeros;

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que un portador, vehículo, diluyente, excipiente y/o sal formada normalmente es química o físicamente compatible con otros ingredientes constituyentes de una forma farmacéutica de dosificación y fisiológicamente compatible con el receptor.

Las expresiones "sal" y "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales ácidas y/o básicas de los compuestos anteriores o sus estereoisómeros con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos y también incluyen las sales zwitteriónicas (sales internas) y además incluyen las sales de amonio cuaternario, tales como sales de alquil amonio. Estas sales se pueden obtener directamente en el aislamiento y purificación finales del compuesto. También se pueden obtener mezclando de manera apropiada una cantidad determinada (por ejemplo, equivalente) de ácido o base con el compuesto mencionado anteriormente o un estereoisómero del mismo. Estas sales pueden formar un precipitado en la solución y recogerse por filtración o recuperarse después de que el disolvente se evapore, o prepararse por liofilización después de la reacción en un medio acuoso. Las sales en la presente invención pueden ser el clorhidrato, sulfato, citrato, bencenosulfonato, bromhidrato, fluorhidrato, fosfato, acetato, propionato, succinato, oxalato, malato, succinato, fumarato, maleato, tartrato o trifluoroacetato del compuesto.

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación entre sí. Como alternativa, el compuesto de la presente invención se puede usar junto con cualquier otro principio activo para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para regular la función celular o tratar enfermedades. Si se usa un grupo de compuestos, estos compuestos se pueden administrar al sujeto de manera simultánea, separada o secuencial.

En la presente invención, "M" significa mol/l; "mM" significa mmol/l y "μM" significa μmol/l.

En la presente invención, "temperatura ambiente" significa 25 ± 5 °C.

El nuevo compuesto como se muestra en la fórmula I divulgada en la presente invención exhibe una actividad inhibidora de TRK excelente, tiene un efecto inhibidor significativo sobre el crecimiento de las células mutantes TRKA y muestra un efecto inhibidor excelente sobre el crecimiento tumoral *in vivo*, proporcionando de este modo una nueva alternativa para el tratamiento clínico de enfermedades asociadas con actividad anormal de TRK.

Evidentemente, según el contenido anterior de la presente invención, conforme al conocimiento técnico habitual y los medios convencionales en la técnica, se pueden realizar otras formas distintas de modificación, sustitución o alteración sin apartarse de la idea técnica básica anterior de la presente invención.

A continuación se describirá con más detalle el contenido anterior de la presente invención mediante implementaciones específicas en forma de ejemplos. Sin embargo, no debe entenderse que el alcance de la materia objeto anterior de la presente invención se limita a los ejemplos siguientes.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la inhibición del compuesto del Ejemplo 1 sobre el crecimiento de tumores de ratones Balb/c lampiños (células NIH-3T3ΔTRKA G595R).

La Figura 2 muestra la inhibición del compuesto del Ejemplo 1 sobre el crecimiento de tumores de ratones Balb/c lampiños (células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R).

La Figura 3 muestra la inhibición del compuesto del Ejemplo 1 sobre el crecimiento de tumores de ratones SCID (células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R).

Descripción detallada

Los materiales de partida y el equipamiento usados en las realizaciones específicas de la presente invención son

productos conocidos y obtenidos mediante la adquisición de productos disponibles en el mercado.

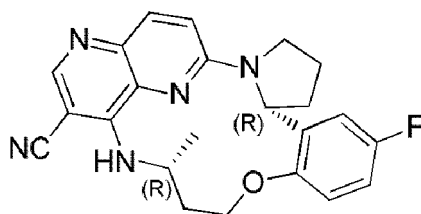
1) Materiales de partida y reactivos

- 5 Los materiales de partida usados en la presente invención se adquieren principalmente a proveedores tales como J&K Scientific Ltd, Accela ChemBio Co., Ltd., Alfa Aesar, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd y TCI(Shanghai) Development Co., Ltd.

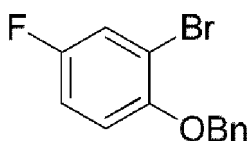
2) Instrumentación principal

- 10 Los instrumentos principales incluyen evaporador rotatorio, analizador ultravioleta, analizador de resonancia magnética nuclear, cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida preparativa de alta eficacia preparativa (Pre-HPLC), cromatografía líquida preparativa de media presión (MPLC), etc.

- 15 Ejemplo 1. Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo

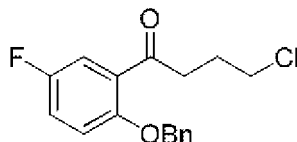


- 20 (1) Preparación de 1-bromo-2-benciloxi-5-fluorobenceno



- 25 Se disolvió 2-bromo-4-fluorofenol (55,0 g, 288 mmol) en metanol (300 ml) y se añadió carbonato potásico (47,0 g, 346 mmol) y después se añadió lentamente bromuro de bencilo (59,1 g, 346 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1-bromo-2-benciloxi-5-fluorobenceno en bruto (75,0 g, 267 mmol, 92.6 % de rendimiento).

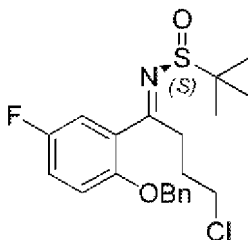
- 30 (2) Preparación de 1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutil-1-ona



- 35 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron una barra de magnesio (8,00 g, 329 mmol) y una partícula de yodo elemental a un frasco seco de tres bocas. Se añadió una solución de 1-bromo-2-benciloxi-5-fluorobenceno (84,0 g, 299 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) gota a gota a temperatura ambiente, con una velocidad más o menos equivalente a la velocidad de reflujo después de que la reacción se iniciase. Después de la adición, la reacción se dejó proseguir a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadió 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida (54,4 g, 329 mmol) en un baño de hielo y, después de la adición, la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener 1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutil-1-ona (60,0 g, 196 mmol, 65,5 % de rendimiento).

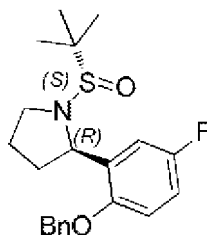
MS (ESI) m/z = 307 (M+1)⁺.

(3) Preparación de (S)-N-(1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutilen)-2-metilpropil-2-sulfonamida



- 5 Se disolvió 1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutil-1-ona (43,4 g, 142 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se añadieron (S)-*terc*-butilsulfonamida (38,6 g, 318 mmol) y titanato de tetraetilo (48,4 g, 212 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno, se añadieron acetato de etilo y una pequeña cantidad de agua para precipitar una gran cantidad de sólido, que se filtró con succión. El filtrado se lavó dos veces con salmuera saturada y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía
- 10 en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener (S)-N-(1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutilen)-2-metilpropil-2-sulfonamida (40,0 g, 97,6 mmol, 69,0 % de rendimiento).

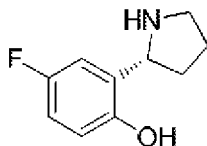
MS (ESI) $m/z = 410 (M+1)^+$.

15 (4) Preparación de (R)-2-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-1-((S)-*terc*-butilsulfinil)tetrahidropirrol

- 20 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió (S)-N-(1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-4-clorobutilen)-2-metilpropil-2-sulfonamida (40,0 g, 97,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml). Se añadió una solución de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (120 ml, 1,0 M, 120 mmol) gota a gota a -78 °C y la reacción se dejó proseguir a -78 °C durante 3 horas después de la adición. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y después la reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron
- 25 sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener (R)-2-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-1-((S)-*terc*-butilsulfinil)tetrahidropirrol (16,0 g, 42,7 mmol, 43,7 % de rendimiento).

MS (ESI) $m/z = 376 (M+1)^+$.

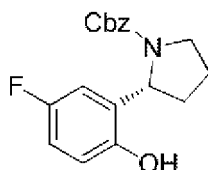
30 (5) Preparación de (R)-4-fluoro-2-(tetrahidropirrol-2-il)fenol



- 35 Se disolvió (R)-2-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-1-((S)-*terc*-butilsulfinil)tetrahidropirrol (3,00 g, 8,00 mmol) en diclorometano (8,00 ml), después se añadió una solución de tricloruro de boro en diclorometano (16,0 ml, 1,0 M, 16,0 mmol) gota a gota a -78 °C y la reacción se dejó proseguir a -78 °C durante 0,5 horas después de la adición. Se añadió metanol para inactivar la reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC para obtener
- 40 (R)-4-fluoro-2-(tetrahidropirrol-2-il)fenol (1,27 g, 7,00 mmol, 87,5 % de rendimiento).

MS (ESI) $m/z = 182 (M+1)^+$.

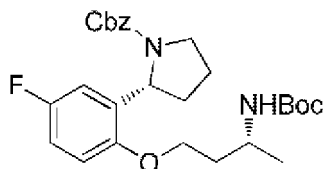
(6) Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo



Se disolvió (R)-4-fluoro-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de metilo (1,27 g, 7,00 mmol) en diclorometano (15,0 ml), después se añadieron trietilamina (2,12 g, 21,0 mmol) y benciloxycarbonyl succinimida (1,92 g, 7,70 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol para inactivar la reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para obtener (R)-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo (18,5 g, 38,1 mmol, 84,4 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 316 ($M+1$)⁺.

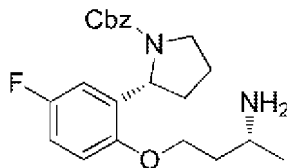
(7) Preparación de (R)-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo



Se disolvió (R)-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo (14,2 g, 45,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), después se añadieron carbonato de cesio (44,0 g, 135 mmol) y metanosulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butilo (18,1 g, 67,6 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener (R)-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo (18,5 g, 38,1 mmol, 84,4 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 487 ($M+1$)⁺.

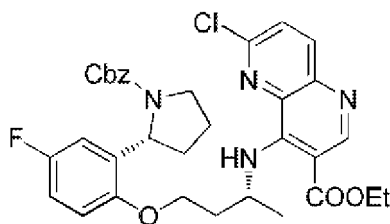
(8) Preparación de (R)-2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo



Se disolvió (R)-2-((R)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butoxy)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo (18,5 g, 38,1 mmol) en diclorometano (60,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (20,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (R)-2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo en bruto (14,7 g, 38,1 mmol, 100 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 387 ($M+1$)⁺.

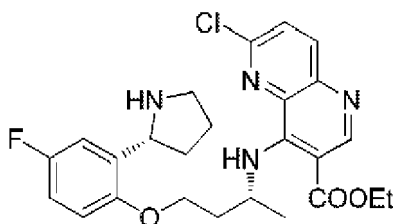
(9) Preparación de 4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxycarbonyl)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvió (R)-2-(2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencilo (14,7 g, 38,1 mmol) en diclorometano (120 ml) y *tert*-butanol (40,0 ml), después se añadieron carbonato potásico (21,0 g, 152 mmol) y 4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10,3 g, 38,1 mmol) y se agitó a 35 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1,5:1) para obtener 4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxicarbonil)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (19,5 g, 31,5 mmol, 82,7 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 621 (M+1)⁺.

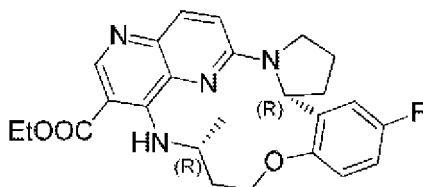
(10) Preparación de 6-cloro-4-(((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxicarbonil)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (19,5 g, 31,5 mmol) en ácido acético (60,0 ml) y se añadió una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (30,0 ml, 40 % p/p) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6-cloro-4-(((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15,0 g, 30,9 mmol, 98,0 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 487 (M+1)⁺.

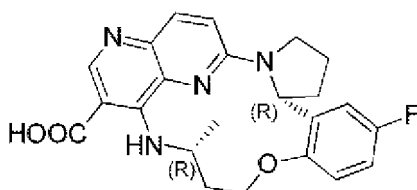
(11) Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxilato de etilo



Se disolvió 6-cloro-4-(((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il) amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15,0 g, 30,9 mmol) en tolueno (360 ml) y *tert*-butanol (120 ml) y se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,83 g, 3,1 mmol), 2-bisciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (2,54 g, 6,20 mmol) y carbonato de cesio (40,3 g, 124 mmol). En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxilato de etilo (7,51 g, 16,7 mmol, 54,0 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 451 (M+1)⁺.

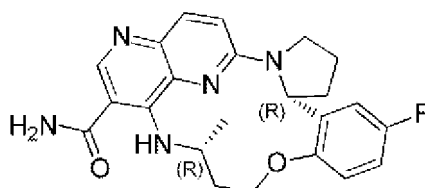
(12) Preparación de ácido (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico



Se disolvió (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxilato de etilo (7,51 g, 16,7 mmol) en etanol (25,0 ml) y tetrahidrofurano (25,0 ml) y se añadió solución acuosa (25,0 ml) de hidróxido sódico (3,34 g, 83,5 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas y después se ajustó a pH = 3-4 con solución 1 M de HCl en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ácido (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico en bruto (5,86 g, 13,9 mmol, 83,2 % de rendimiento).

10 MS (ESI) m/z = 423 (M+1)⁺.

(13) Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida



15

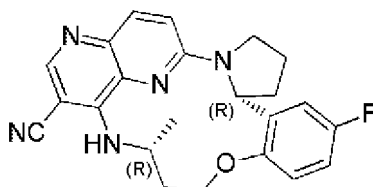
Se disolvió ácido (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico (5,86 g, 13,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (25,0 ml) y diclorometano (25,0 ml) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (7,17 g, 55,6 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurea (6,85 g, 18,1 mmol) y cloruro de amonio (2,23 g, 41,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida (3,09 g, 7,34 mmol, rendimiento del 52,8 %).

25

MS (ESI) m/z = 422 (M+1)⁺.

(14) Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo

30



Se disolvió (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida (3,09 g, 7,34 mmol) en diclorometano (25,0 ml), después se añadió trietilamina (2,22 g, 22,0 mmol) y después se añadió anhídrido trifluoroacético (2,31 g, 11,0 mmol) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por Pre-HPLC preparativa para obtener (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (1,85 g, 4,59 mmol, 62,5 % de rendimiento).

35

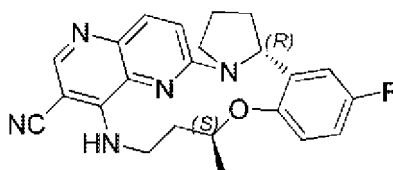
40

MS (ESI) m/z = 404 (M+1)⁺.

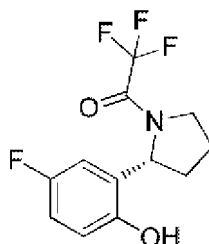
45 RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 9,37 (d, J = 7,2, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,75-4,61 (m, 3H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,61-2,39 (m, 3H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,4, 3H).

Ejemplo 2. Preparación de (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo

50



(1) Preparación de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)tetrahidropirrol-1-il)etanona



5

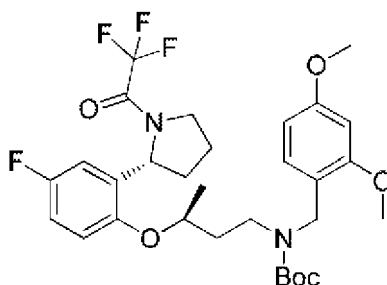
Se disolvió (R)-4-fluoro-2-(tetrahidropirrol-2-il)fenol (540 mg, 3,00 mmol) en anhídrido trifluoroacético (2,00 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener (R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)tetrahidropirrol-1-il)etanona (420 mg, 1,50 mmol, 50,5 % de rendimiento).

10

MS (ESI) m/z = 278 (M+1)⁺.

(2) Preparación de 2,4-dimetoxibencil((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)carboxamida de *tert*-butilo

15



(R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)tetrahidropirrol-1-il)etanona (420 mg, 1,50 mmol), 2,4-dimetoxibencil(3-hidroxibutil)carboxamida de (S)-*tert*-butilo (770 mg, 2,25 mmol) y trifenilfosfina (790 mg, 3,00 mmol) se disolvieron en tolueno (5,00 ml) y diclorometano (5,00 ml), después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (610 mg, 3,00 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,0 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener 2,4-dimetoxibencil((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)carboxamida de *tert*-butilo (190 mg, 320 μ mol, 21,1 % de rendimiento).

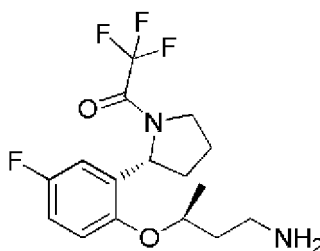
20

25

MS (ESI) m/z = 599 (M+1)⁺.

30

(3) Preparación de 1-((R)-2-(2-(((S)-4-aminobutil-2-il)oxi)-5-fluorobencen)tetrahidropirrol-1-il)2,2,2-trifluoroetanona



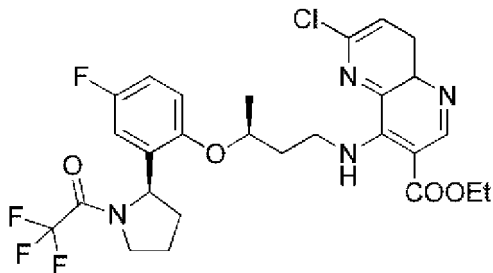
Se disolvió 2,4-dimetoxibencil((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)carboxamida de *tert*-butilo (190 mg, 320 μ mol) en diclorometano (4,00 ml) y se añadió ácido

35

trifluoroacético (2,00 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3,0 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1-((R)-2-(2-(((S)-4-aminobutil-2-il)oxi)-5-fluorobencen)tetrahidropirrol-1-il)2,2,2-trifluoroetanona en bruto (110 mg, 320 μ mol, 100 % de rendimiento).

5 MS (ESI) m/z = 349 (M+1)⁺.

(4) Preparación de 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



10

Se disolvió 1-((R)-2-(2-(((S)-4-aminobutil-2-il)oxi)-5-fluorobencen)tetrahidropirrol-1-il)2,2,2-trifluoroetanona (110 mg, 320 μ mol) en diclorometano (3,00 ml) y *tert*-butanol (1,00 ml), después se añadieron carbonato potásico (220 mg, 1,60 mmol) y 4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (130 mg, 480 μ mol) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (150 mg, 260 μ mol, 80,5 % de rendimiento).

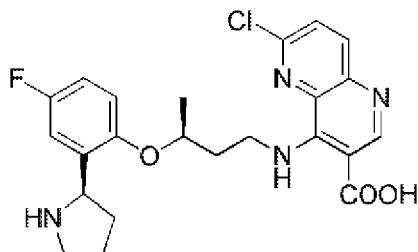
15

20

MS (ESI) m/z = 583 (M+1)⁺.

(5) Preparación de ácido 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftalen-3-carboxílico

25



Se disolvió 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (150 mg, 260 μ mol) en metanol (5,00 ml), después se añadió carbonato potásico (220 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta ácido 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftalen-3-carboxílico en bruto (110 mg, 250 μ mol, 95,0 % de rendimiento).

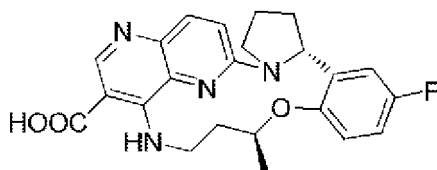
30

35

MS (ESI) m/z = 459 (M+1)⁺.

(6) Preparación de ácido (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico

40



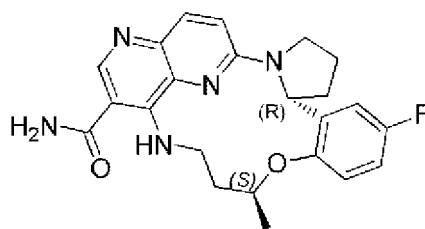
Se disolvió ácido 6-cloro-4-(((S)-3-(4-fluoro-2-((R)-1-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil)amino)-1,5-naftalen-3-carboxílico (110 mg, 250 μ mol) en tolueno (3,00 ml) y *tert*-butanol (1,00 ml), después se añadieron

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (23,0 mg, 25,0 μ mol), 2-biciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (20,0 mg, 50 μ mol) y carbonato de cesio (407 mg, 1,25 mmol). En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro.

- 5 El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener ácido (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico (53,0 mg, 130 μ mol, 52,0 % de rendimiento).

- 10 MS (ESI) m/z = 423 (M+1)⁺.

(7) Preparación de (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida



15

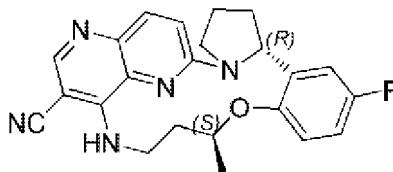
Se disolvió ácido (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico (53,0 mg, 130 μ mol) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) y diclorometano (1,00 ml), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (84,0 mg, 650 μ mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N',N'-tetrametilurea (74,0 mg, 200 μ mol) y cloruro de amonio (21,0 mg, 390 μ mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida (20,0 mg, 48 μ mol, 36,5 % de rendimiento).

20

25

MS (ESI) m/z = 422 (M+1)⁺.

- 30 (8) Preparación de (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo

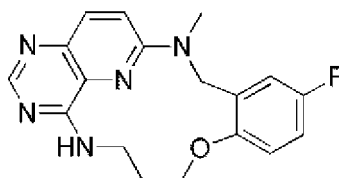


- 35 Se disolvió (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida (20,0 mg, 48 μ mol) en diclorometano (3,00 ml), después se añadió trietilamina (30,0 mg, 285 μ mol) y se añadió anhídrido trifluoroacético (30,0 mg, 145 μ mol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por Pre-HPLC preparativa para obtener (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (1,50 mg, 3,70 μ mol, 7,7 % de rendimiento).

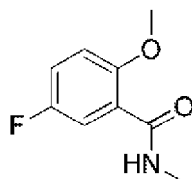
40

MS (ESI) m/z = 404 (M+1)⁺.

- 45 Ejemplo 3. Preparación de 6-fluoro-2-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano.



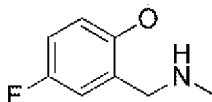
(1) Preparación de 5-fluoro-2-metoxi-N-metilbenzamida



Se disolvió ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico (12,0 g, 70,5 mmol) en diclorometano (200 ml), después se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurea (32,2 g, 84,6 mmol), clorhidrato de metilamina (3,29 g, 106 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (45,5 g, 353 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener 5-fluoro-2-metoxi-N-metilbenzamida (12,0 g, 65,5 mmol, 92,9 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 184 (M+1)⁺.

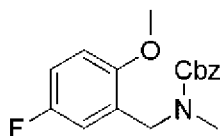
(2) Preparación de 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-N-metilmetilamina



Se disolvió tetrahidroaluminio de litio (5,80 g, 153 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), después se añadió 5-fluoro-2-metoxi-N-metilbenzamida (12,0 g, 65,5 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 10 horas, la reacción se inactivó con sulfato sódico cristalino, se agitó en metanol y se filtró y el filtrado se secó por centrifugación para obtener 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-N-metilmetilamina (10,2 g, 60,9 mmol, 92,9 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 170 (M+1)⁺.

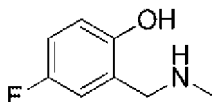
(3) Preparación de 5-fluoro-2-metoxibencil(metil)carbamato de bencilo



Se disolvió 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-N-metilmetilamina (12,0 g, 65,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y después se añadieron trietilamina (17,9 g, 177 mmol) y benciloxycarbonil succinimida (17,7 g, 70,9 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener 5-fluoro-2-metoxibencil(metil)carbamato de bencilo (8,00 g, 26,4 mmol, rendimiento del 44,6 %).

MS (ESI) m/z = 304 (M+1)⁺.

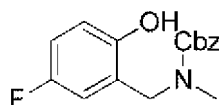
(4) Preparación de 5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenol



Se disolvió 5-fluoro-2-metoxibencil(metil)carbamato de bencilo (8,00 g, 26,4 mmol) en diclorometano (80,0 ml) y se añadió tribromuro de boro (1 M, 41,5 ml). Después de agitar en un baño de hielo durante 2 horas, la reacción se interrumpió con metanol. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó en éter de petróleo. El sobrenadante se descartó, para obtener 5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenol (6,00 g, 23,1 mmol, pureza del 60 %, rendimiento del 88 %).

MS (ESI) m/z = 156 (M+1)⁺.

(5) Preparación de 5-fluoro-2-hidroxibencil(metil)carbamato de bencilo



5

Se disolvió 5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenol (6,00 g, 23,1 mmol, pureza del 60 %) en tetrahidrofurano (50,0 ml) y se añadieron trietilamina (11,6 g, 115 mmol) y benciloxycarbonil succinimida (14,3 g, 57,6 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener 5-fluoro-2-hidroxibencil(metil)carbamato de bencilo (5,50 g, 18,9 mmol, 81,7 % de rendimiento).

10

MS (ESI) $m/z = 290 (M+1)^+$.

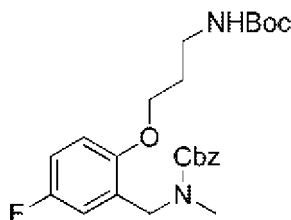
15 (6) Preparación de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino) propil-metanosulfonato

20

Se disolvió 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanol (800 mg, 4,57 mmol) en cloruro de metileno (20,0 ml) y se añadieron trietilamina (1,39 g, 13,7 mmol, 1,91 ml) y cloruro de metanosulfonilo (784 mg, 6,85 mmol). Después de agitar en un baño de hielo durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 7:1) para obtener 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil-metanosulfonato (1,00 g, 3,95 mmol, 86,5 % de rendimiento).

25

MS (ESI) $m/z = 254 (M+1)^+$ y $198 (M+1-56)^+$.

(7) Preparación de bencil-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato

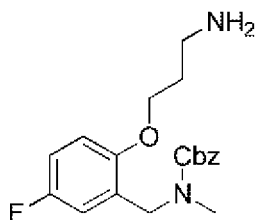
30

Se disolvió 5-fluoro-2-hidroxifenil(metil)carbamato de bencilo (600 mg, 2,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (2,02 g, 6,22 mmol) y 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil-metanosulfonato (630 mg, 2,49 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener bencil-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato (500 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 54,0 %).

35

40 MS (ESI) $m/z = 447 (M+1)^+$.

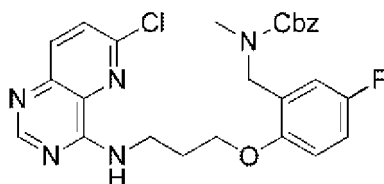
(8) Preparación de 2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de fenilo



- Se disolvió 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de bencilo (400 mg, 900 μ mol) en clorhidrato de dioxano (10,0 ml). Después de agitar la solución de reacción durante una hora, el disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio para obtener 2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de fenilo (250 mg, 720 μ mol, rendimiento del 80,6 %).

MS (ESI) m/z = 347 ($M+1$)⁺.

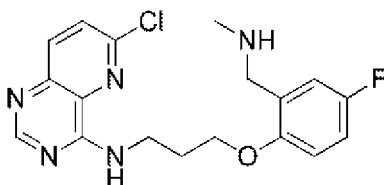
- (9) Preparación de 2-(3-((6-cloropirido[3,2-*D*]pirimidin-4-il)amino)propoxi)-5-fluoroclorobencen(metil)carbamato de fenilo



- Se disolvió 2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de fenilo (80,0 mg, 231 μ mol) en *N,N*-dimetilformamida (5,00 ml) y se añadieron carbonato de cesio (225 mg, 693 μ mol) y 4,6-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50,8 mg, 254 μ mol). Después de agitar a 70 °C durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de fenilo (70,0 mg, 98,1 μ mol, 60 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 510 ($M+1$)⁺.

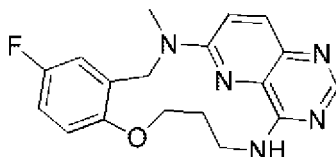
- (10) Preparación de 6-cloro-*N*-(3-(5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)propil)pirido[3,2-*D*]pirimidin-4-amina



- Se disolvió 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de fenilo (70,0 mg, 98,1 μ mol) en ácido acético (2,00 ml), se añadió solución de ácido bromhídrico en ácido acético (1,00 ml, 33 %) y la solución de reacción se agitó durante una hora. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio para obtener 6-cloro-*N*-(3-(5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)propil)pirido[3,2-*D*]pirimidin-4-amina (40,0 mg, 106 μ mol, 77,5 % de rendimiento).

- MS (ESI) m/z = 376 ($M+1$)⁺.

- (11) Preparación de 6-fluoro-2-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano

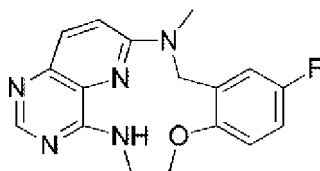


Se disolvió 6-cloro-N-(3-(5-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)propil)pirido [3,2-D]pirimidin-4-amina (40,0 mg, 106 μ mol) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml), se añadió trietilamina (5,00 ml) y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 10 horas. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por Pre-HPLC preparativa para obtener 6-fluoro-2-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0⁴.0¹⁹,²³]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano (9,00 mg, 26,5 μ mol, rendimiento del 19,9 %).

MS (ESI) m/z = 340 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH): δ = 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,69 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H).

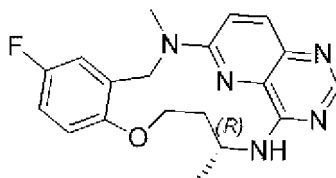
15 Ejemplo 4. Preparación de 6-fluoro-2-metil-10-oxa-2,13,15,17,21-pentaazatetraciclo[12.6.2.0⁴.9.0¹⁸,²²]docosan-1(21),4,6,8,14(22),15,17,19-octano



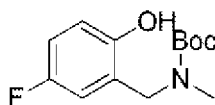
20 El mismo procedimiento que el de la etapa 6 a la etapa 11 del ejemplo 3, excepto porque se usó 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etanol en lugar de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanol en la etapa 6, se usó para obtener 6-fluoro-2-metil-10-oxa-2,13,15,17,21-pentaazatetraciclo[12.6.2.0⁴.9.0¹⁸,²²]docosan-1(21),4,6,8,14(22),15,17,19-octano (2,8 mg, 8,61 μ mol, rendimiento del 6,23 %).

25 MS (ESI) m/z = 326 (M+1)⁺.

Ejemplo 5. Preparación de (13R)-6-fluoro-2,13-dimetil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0⁴.9.0¹⁹,²³]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano.



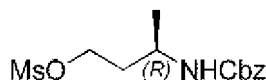
30 (1) Preparación de N-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-N-metil-carbamato de *tert*-butilo



35 El mismo procedimiento que el de la etapa 3 del ejemplo 3, excepto porque se usó carbonato de di-*tert*-butilo en lugar de benciloxycarbonil succinimida como material de partida, se usó para obtener N-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-N-metil-carbamato de *tert*-butilo (12,0 g, 47,0 mmol, rendimiento: 12 %) (condiciones de purificación: éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1).

40 MS (ESI) m/z = 256/200 (M+1/M+1-56)⁺.

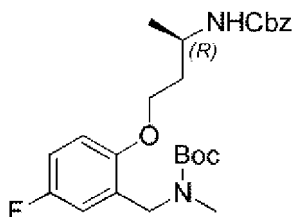
(2) Preparación de metanosulfonato de (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)butilo



Se disolvió (4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (R)-fenilo (2,40 g, 10,8 mmol) en diclorometano (20,0 ml) y se añadieron trietilamina (3,26 g, 32,3 mmol, 4,50 ml) y cloruro de metanosulfonilo (2,46 g, 21,5 mmol). Después de agitar en un baño de hielo durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener metanosulfonato de (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)butilo (3,00 g, 9,95 mmol, rendimiento del 92 %).

MS (ESI) m/z = 302 (M+1)⁺.

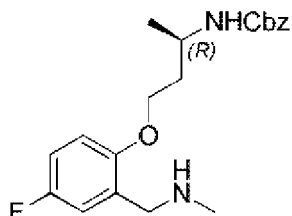
10 (3) Preparación de 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de (R)-*tert*-butilo



15 Se disolvió N-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-N-metil-carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (3,82 g, 11,8 mmol) y metanosulfonato de (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)butilo (1,18 g, 3,92 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (1,60 g, 3,47 mmol, 88 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 461 (M+1)⁺.

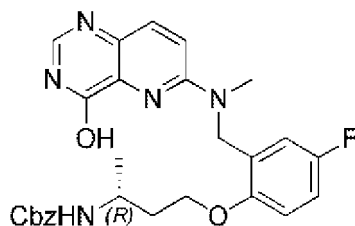
25 (4) Preparación de (4-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de (R)-bencilo



30 Se disolvió 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil(metil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (400 mg, 900 μmol) en diclorometano (10,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (11,9 g, 69,5 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción con un evaporador rotatorio para obtener (4-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de fenil (R)-bencilo (1,20 g, 3,30 mmol, 95,5 % de rendimiento).

35 MS (ESI) m/z = 361 (M+1)⁺.

(5) Preparación de (4-(4-fluoro-2-(((4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de (R)-bencilo

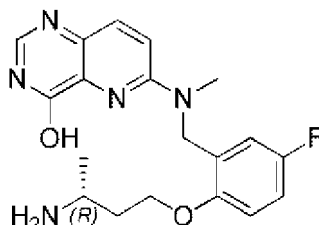


40 Se disolvió (4-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de fenil (R)-bencilo (900 mg, 2,50 mmol) en n-butanol (10,0 ml) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (21,4 g, 166 mmol) y 6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (680 mg, 3,75 mmol). Después de agitar a 120 °C durante 25 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre

sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 4-(4-fluoro-2-(((4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de (R)-bencilo (330 mg, 650 μ mol, rendimiento del 26 %).

5 MS (ESI) m/z = 506 (M+1)⁺.

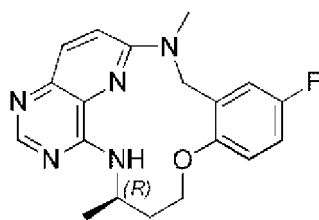
(6) Preparación de (R)-6-((2-(3-aminobutoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo



10 Se disolvió 4-(4-fluoro-2-(((4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)metil)fenoxi)butan-2-il)carbamato de (R)-bencilo (330 mg, 650 μ mol) en metanol (10,0 ml) y se añadió paladio sobre carbono (80,0 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se sometió a filtración por succión y el disolvente orgánico se eliminó del filtrado usando un evaporador rotatorio para obtener (R)-6-((2-(3-aminobutoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (220 mg, 600 μ mol, rendimiento del 90 %).

15 MS (ESI) m/z = 372 (M+1)⁺.

20 (7) Preparación de (13R)-6-fluoro-2,13-dimetil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano

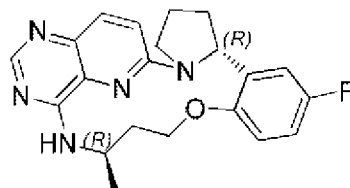


25 Se disolvió (R)-6-((2-(3-aminobutoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (200 mg, 540 μ mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (560 mg, 1,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (347 mg, 2,69 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener (13R)-6-fluoro-2,13-dimetil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano (56,0 mg, 150 μ mol, rendimiento del 28 %).

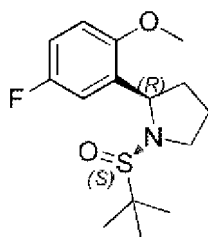
30 MS (ESI) m/z = 354 (M+1)⁺.

35 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH): δ = 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 5,80 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

40 Ejemplo 6. Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano.



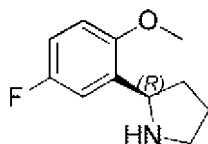
45 (1) Preparación de (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol



El mismo procedimiento que el de la etapa 1 del ejemplo 4, excepto porque se usó 1-bromo-2-metil-5-fluoro-2-bromo-4-fluoroanisol en lugar de 1-bromo-2-benciloxi-5-fluorobenceno, se usó para obtener (R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol (6,50 g, 21,7 mmol, rendimiento del 30 %, condiciones de purificación: éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1).

MS (ESI) m/z = 300 ($M+1$)⁺.

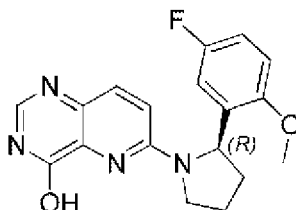
(2) Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol



Se disolvió (R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol (6,50 g, 21,7 mmol) en diclorometano (5,00 ml) y se añadió clorhidrato de dioxano (15,0 ml, 2 M) y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio para obtener un sólido de color gris. El sólido se agitó en éter de petróleo y se filtró con succión para obtener un sólido de color gris claro, que se secó por centrifugación para obtener (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol (4,20 g, 21,5 mmol, 99 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 196 ($M+1$)⁺.

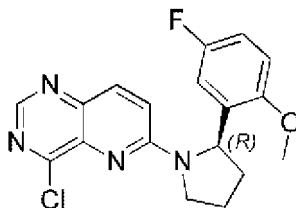
(3) Preparación de (R)-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo



Se disolvió (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol (1,60 g, 8,28 mmol) en *n*-butanol (10,0 ml) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (21,4 g, 166 mmol) y 6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (2,36 g, 9,11 mmol). Después de agitar a 120 °C durante 48 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por MPLC [fase móvil: acetonitrilo/agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) = 7/1] para obtener (R)-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (1,30 g, 3,82 mmol, rendimiento del 46,1 %).

MS (ESI) m/z = 341 ($M+1$)⁺.

(4) Preparación de (R)-4-cloro-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina

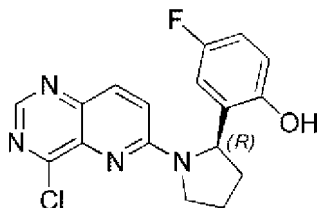


Se disolvió (R)-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-hidroxilo (1,30 g, 3,82 mmol) en

diclorosulfóxido (15,0 ml) y se agitó a 80 °C durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio y se añadió diclorometano. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener (R)-4-cloro-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina (1,20 g, 3,34 mmol, rendimiento del 83 %).

MS (ESI) m/z = 359 (M+1)⁺.

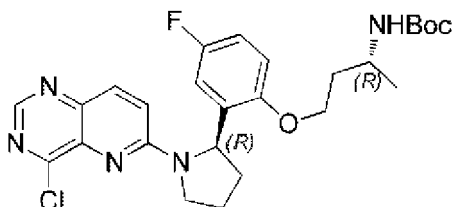
10 (5) Preparación de (R)-2-(1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol



15 Se disolvió (R)-4-cloro-6-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahidropirrol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina (1,20 g, 3,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,00 ml) y se añadió tricloruro de boro (33,4 mmol) y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio y se añadió diclorometano. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener (R)-2-(1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol (700 mg, 2,03 mmol, rendimiento del 60 %).

MS (ESI) m/z = 345 (M+1)⁺.

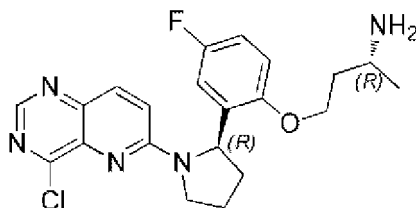
25 (6) Preparación de (R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)carbamato



30 Se disolvió (R)-2-(1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol (240 mg, 700 μmol) en N-metilpirrolidona (5,00 ml), añadir carbonato de cesio (678 mg, 2,09 mmol) y se añadieron [(3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil]metanosulfonato (279 mg, 1,04 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 3 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener (*tert*-butil ((R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)carbamato (70,0 mg, 130 μmol, rendimiento del 19,5 %).

MS (ESI) m/z = 516 (M+1)⁺.

40 (7) Preparación de (R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-amina

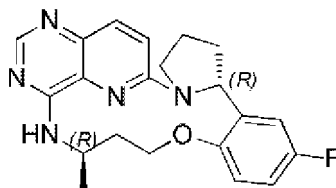


45 Se disolvió (*tert*-butil ((R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)carbamato (70,0 mg, 130 μmol) en cloruro de metileno (3,00 ml), se añadió tricloruro de boro (160 μmol, 160 μl) y la

solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-amina (40,0 mg, 90,0 µmol, 71 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 416 (M+1)⁺.

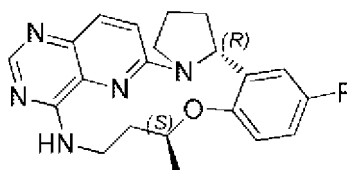
(8) Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



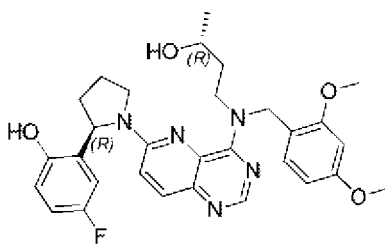
Se disolvió (R)-4-(2-((R)-1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butan-2-amina (40,0 mg, 90,0 µmol) en isopropanol (8,00 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (900 µmol, 350 µl) y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 10 horas. El disolvente orgánico se eliminó de la solución de reacción usando un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por Pre-HPLC preparativa para obtener (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (5,60 mg, 14,0 µmol, rendimiento del 14,5 %).

MS (ESI) m/z = 380 (M+1)⁺.

Ejemplo 7. Preparación de (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano.



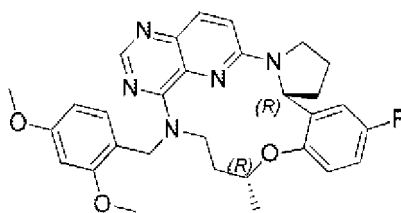
(1) Preparación de 2-((R)-1-(4-((2,4-dimetoxibencil)((R)-3-hidroxibutil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol



Se disolvió (R)-2-(1-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol (100 mg, 290 µmol) en alcohol isopropílico (5,00 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (5,00 ml) y (2R)-4-[(2,4-dimetoxibencil)metilamino]butan-2-hidroxilo (104 mg, 430 µmol). Después de agitar a 90 °C durante 3 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 2-((R)-1-(4-((2,4-dimetoxibencil)((R)-3-hidroxibutil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol (100 mg, 180 µmol, rendimiento del 62,1 %).

MS (ESI) m/z = 548 (M+1)⁺.

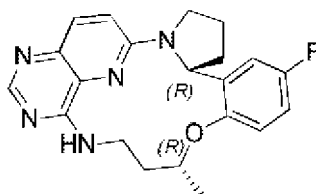
(2) Preparación de (6R,14S)-17-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



Se disolvió 2-((R)-1-(4-((2,4-dimetoxibencil)((R)-3-hidroxiutil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenol (100 mg, 180 μ mol) en tetrahidrofurano (2,50 ml) y se añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (116 mg, 550 μ mol) y óxido de trifenilfosfina (143 mg, 550 μ mol) en un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por MPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua = 10/1) para obtener (6R,14S)-17-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (70,0 mg, 130 μ mol, rendimiento del 72,3 %).

MS (ESI) m/z = 530 (M+1)⁺.

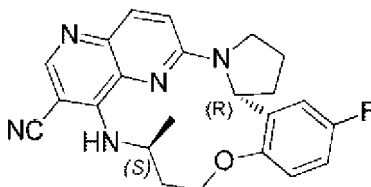
(3) Preparación de (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



Se disolvió (6R,14S)-17-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (70,0 mg, 130 μ mol) en diclorometano (3,00 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml) en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por MPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,5 %) = 1/3) para obtener (6R,14S)-9-fluoro-14-metil-13-oxa-2,17,19,21,25-pentaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (16,0 mg, 30 μ mol, rendimiento del 23,3 %).

MS (ESI) m/z = 380 (M+1)⁺.

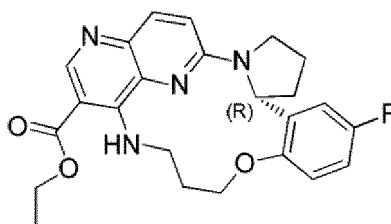
Ejemplo 8. Preparación de (6R,16S)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo.



El mismo procedimiento que el de la etapa 7 a la etapa 14 del ejemplo 1, excepto porque se usó metanosulfonato de (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener (6R,16S)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (15,3 mg, 38 μ mol, rendimiento del 9,3 %).

MS (ESI) m/z = 390 (M+1)⁺.

Ejemplo 9. Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxilato de etilo

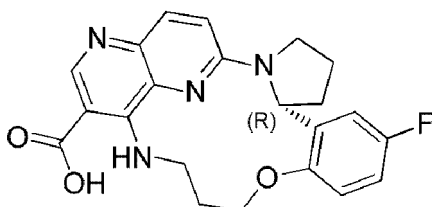


El mismo procedimiento que el de la etapa 7 a la etapa 11 del ejemplo 1, excepto porque se usó metanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentacyclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxilato de etilo (80,0 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 32,1 %).

MS (ESI) m/z = 437 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 5,95-5,93 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 4H), 4,12 (s, 1H), 4,1-3,96 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,48-2,14 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 10. Preparación de ácido (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentacyclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico

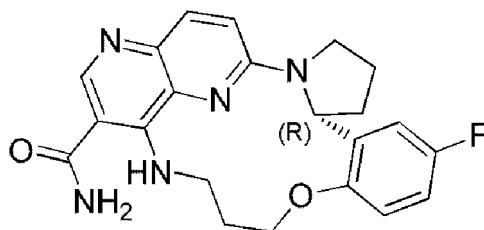


El mismo procedimiento que el de la etapa 7 a la etapa 12 del ejemplo 1, excepto porque se usó metanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener ácido (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentacyclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxílico (49,0 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 25,2 %).

MS (ESI) m/z = 409 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,16 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,48-2,18 (m, 5H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H).

Ejemplo 11. Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentacyclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida

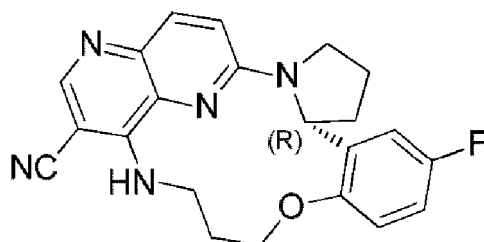


El mismo procedimiento que el de la etapa 7 a la etapa 13 del ejemplo 1, excepto porque se usó metanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentacyclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-carboxamida (28,9 mg, 71,0 μ mol, rendimiento del 13,2 %).

MS (ESI) m/z = 408 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 5,94-5,92 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,1-3,89 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,51-2,35 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H).

Ejemplo 12. Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo

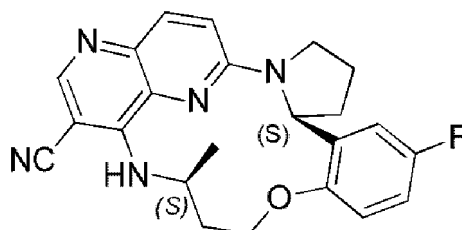


El mismo procedimiento que el de la etapa 7 a la etapa 14 del ejemplo 1, excepto porque se usó metanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (11,3 mg, 29,0 μ mol, rendimiento del 7,2 %).

MS (ESI) m/z = 390 ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,26 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,6 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,56-2,28 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H).

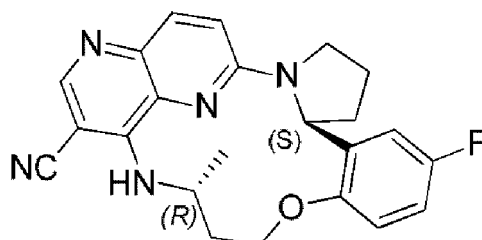
Ejemplo 13. Preparación de (6S,16S)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo



El mismo procedimiento que el de la etapa 3 a la etapa 14 del ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-*tert*-butilsulfonamida en lugar de (S)-*tert*-butilsulfonamida en la etapa 3 y se usó metanosulfonato de (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo en lugar de metilsulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo en la etapa 7, se usó para obtener (6S,16S)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (141 mg, 0,36 mmol, 12 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 404 ($M+1$)⁺.

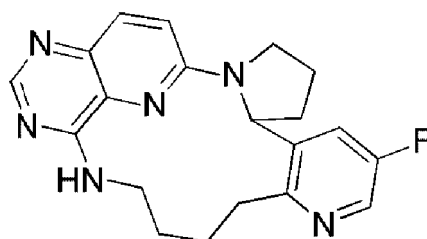
Ejemplo 14. Preparación de (6S,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo



El mismo procedimiento que el de la etapa 3 a la etapa 14 del ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-*tert*-butilsulfonamida en lugar de (S)-*tert*-butilsulfonamida en la etapa 3, se usó para obtener (6S,16R)-9-fluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octan-19-nitrilo (73 mg, 0,19 mmol, 13 % de rendimiento).

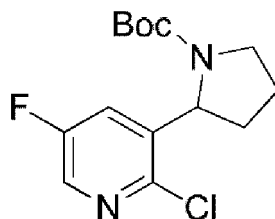
MS (ESI) m/z = 404 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 15. Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,17,19,21,25-hexaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



(1) Preparación de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



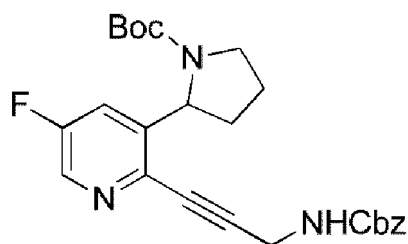
En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidina (9,42 g, 55,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (120 ml). Se añadió *sec*-butilitio (55,0 ml, 1,0 M, 55,0 mmol) gota a gota a -40 °C y la reacción se dejó proseguir a -40 °C durante 10 minutos después de la adición y después se añadió una solución de cloruro de cinc en tetrahidrofurano (33,0 ml, 1,0 M, 33,0 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-cloro-3-bromo-5-fluoropiridina (10,5 g, 50,0 mmol), acetato de paladio (560 mg, 2,50 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (910 mg, 3,10 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,80 g, 12,6 mmol, rendimiento del 25 %).

10

15

20 MS (ESI) m/z = 301 ($M+1$)⁺.

(2) Preparación de 2-(2-(3-(((benciloxi)formil)amino)propil-1-in-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

Se disolvió 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (902 mg, 3,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml) y 2-propin-1-carbamato de bencilo (671 mg, 3,30 mmol), se añadieron dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (219 mg, 300 μ mol), yoduro cuproso (114 mg, 400 μ mol) y trietilamina (1,52 g, 15,0 mmol, 2,09 ml). En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener 2-(2-(3-(((benciloxi)formil)amino)propil-1-in-1-il)-5-piridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 1,93 mmol, rendimiento del 64 %).

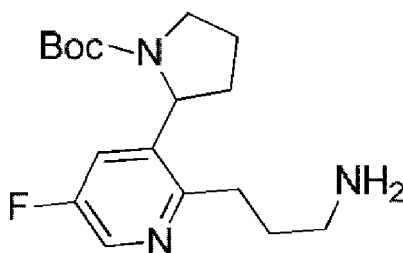
30

35

MS (ESI) m/z = 454 ($M+1$)⁺.

(3) Preparación de 2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

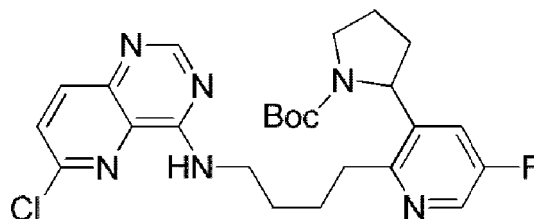
40



Se disolvió 2-(2-(3-(((benciloxi)formil)amino)propil-1-in-1-il)-5-piridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 1,93 mmol) en metanol (20,0 ml) y se añadió paladio carbono (90,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,78 mmol, rendimiento del 92 %).

MS (ESI) $m/z = 324 (M+1)^+$.

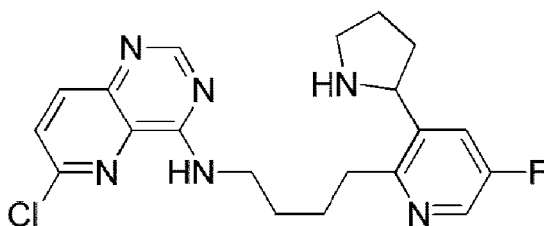
(4) Preparación de 2-(2-(4-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,00 ml) y se añadieron 6-cloro-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (356 mg, 1,78 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (347 mg, 2,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,15 g, 8,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano = 1:12) para obtener 2-(2-(4-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,40 mmol, rendimiento del 78,6 %).

MS (ESI) $m/z = 501 (M+1)^+$.

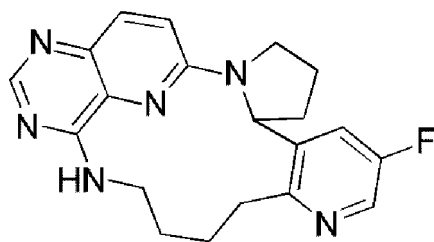
(5) Preparación de 6-cloro-N-(4-(5-fluoro-3-(piridin-2-il)tetrahidropirrol-2-il)butil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



Se disolvió 2-(2-(4-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butil)-5-fluoropiridin-3-il)tetrahidropirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,40 mmol) en diclorometano (3,00 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3,00 ml). Después de agitar la solución de reacción a 0 °C durante 2 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6-cloro-N-(4-(5-fluoro-3-(piridin-2-il)tetrahidropirrol-2-il)butil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (520 mg, 1,30 mmol, rendimiento del 92,8 %).

MS (ESI) $m/z = 401 (M+1)^+$.

(6) Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,17,19,21,25-hexaazapentaciclo[16.6.2.0²,⁶.0⁷,¹².0²²,²⁶]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano

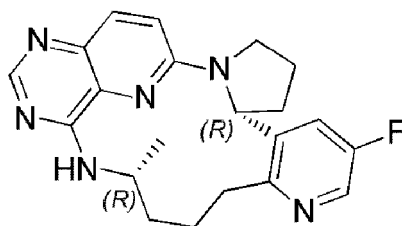


El mismo procedimiento que el de la etapa 11 del ejemplo 1, excepto porque se usó 6-cloro-N-(4-(5-fluoro-3-(piridin-2-il)tetrahidropirrol-2-il)butil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,52 g, 1,30 mmol) en lugar de 6-cloro-4-(((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)amino)1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, se usó para obtener (6R)-9-fluoro-2,11,17,19,21,25-hexaazapentaciclo[16.6.2.0^{1,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (7,10 mg, 19,0 μmol, rendimiento del 3,91 %).

MS (ESI) m/z = 365 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 8,26 (d, J = 2,8, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 6H), 1,85-1,79 (m, 2H).

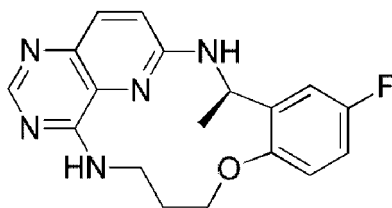
Ejemplo 16. Preparación de (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-2,11,17,19,21,25-hexaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



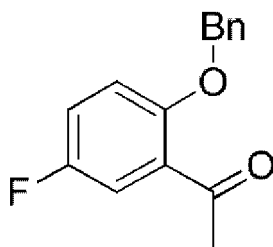
El mismo procedimiento que el de la etapa 2 a la etapa 6 del ejemplo 13, excepto porque se usó ácido (R)-bencil-3-pentin-2-ilcarbámico en lugar de 3-butin-1-carbamato de bencilo en la etapa 2, se usó para obtener (6R,16R)-9-fluoro-16-metil-2,11,17,19,21,25-hexaazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (6,2 mg, 16,3 μmol, rendimiento total del 3,2 %).

MS (ESI) m/z = 379 (M+1)⁺.

Ejemplo 17. Preparación de 6-fluoro-3-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano.



(1) Preparación de 1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-etanona

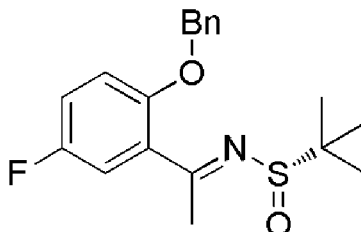


Se añadieron 1-(2-hidroxi-5-fluorofenil)-etanona (100 g, 649 mmol) y bromuro de bencilo (122 g, 714 mmol) y carbonato potásico (271 g, 1,95 mol) a DMF (100 ml) y se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de

etilo y la fase orgánica se recogió. El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5: 1) para obtener un líquido aceitoso de color amarillo (93 g, 381 mmol, rendimiento del 59 %).

5 MS (ESI) $m/z = 245 (M+1)^+$.

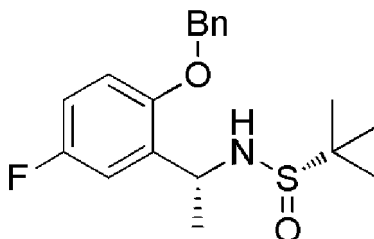
(2) Preparación de (S)-N-(1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)etilimino)-2-metilpropil-2-sulfinamida



10 A 1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-etanona (83 g, 340 mmol) y (S)-*terc*-butil sulfinamida (103 g, 850 mmol) y titanato de tetraetilo (101 g, 442 mmol) se les añadió tetrahidrofurano (500 ml) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 ml de agua, el sólido se eliminó por filtración por succión y el residuo se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para obtener un líquido aceitoso de color amarillo (65 g, 187 mmol, rendimiento del 55 %).

20 MS (ESI) $m/z = 348 (M+1)^+$.

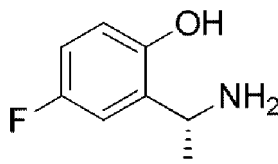
(3) Preparación de (S)-N-((R)-1-(2-benciloxi-5-fluorofeniletil)-2-metilpropil-2-sulfinamida



25 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió (S)-N-(1-(2-benciloxi-5-fluorofenil)etilimino)-2-metilpropil-2-sulfinamida (91,2 g, 263 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml). Una solución de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (393 ml, 1,0 M, 393 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C y la reacción se dejó proseguir a -78 °C durante 3 horas después de la adición. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y después la reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 3:1) para obtener un líquido oleoso de color amarillo (82 g, 234 mmol, 89 % de rendimiento).

35 MS (ESI) $m/z = 350 (M+1)^+$.

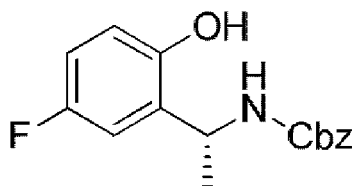
(4) Preparación de (R)-2-(1-aminoetil)-4-fluorofenol



40 Se disolvió (S)-N-((R)-1-(2-benciloxi-5-fluorofeniletil)-2-metilpropil-2-sulfinamida (82 g, 235 mmol) en diclorometano (80 ml) y se añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 470 ml) en un baño de hielo. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y se inactivó con metanol. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó en éter de petróleo. El sobrenadante se descartó, para obtener un sólido de color pardo (21,3 g, 137 mmol, 58 % de rendimiento).

MS (ESI) $m/z = 156 (M+1)^+$.

(5) Preparación de (R)-(1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)carbamato de bencilo.



5

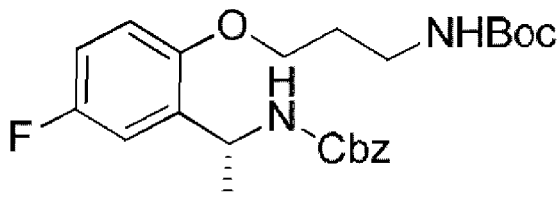
Se disolvió (R)-2-(1-aminoetil)-4-fluorofenol (21 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadieron trietilamina (56,6 ml, 406 mmol) y benciloxicarbonil succinimida (43,9 g, 176 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 5/1) para obtener (R)-(1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)carbamato de bencilo (10,1 g, 34,8 mmol, rendimiento del 40 %)

10

MS (ESI) $m/z = 290 (M+1)^+$.

15

(6) Preparación de (R)-(1-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo.



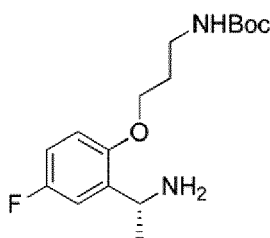
20

El mismo procedimiento que el de la etapa 6 a la etapa 7 del ejemplo 3, excepto porque se usó (R)-(1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)carbamato de bencilo (1 g, 3,46 mmol) en lugar de 5-fluoro-2-hidroxifenil(metil)carbamato de fenilo, para obtener (R)-(1-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (1,01 g, 2,24 mmol, rendimiento del 65 %).

25

MS (ESI) $m/z = 447 (M+1)^+$.

(7) Preparación de (R)-(3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)carbamato de *tert*-butilo



30

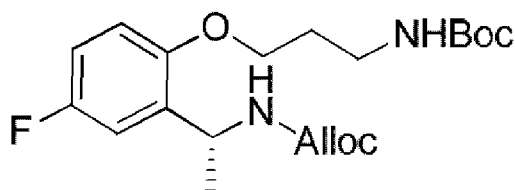
Se disolvió (R)-(1-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (600 mg, 1,34 mmol) en metanol (10,0 ml), después se añadió catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (150 mg). La reacción se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara la reacción, el catalizador de paladio sobre carbono se eliminó por filtración y el filtrado se secó por centrifugación usando un evaporador rotatorio para obtener (R)-(3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (398 mg, 1,28 mmol, 95 % de rendimiento).

35

MS (ESI) $m/z = 313 (M+1)^+$.

40

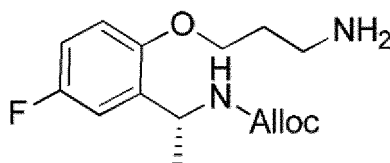
(8) Preparación de (R)-(1-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo



Se disolvió (R)-3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), después se añadió cloruro de aliloxycarbonilo (116 mg, 0,96 mmol). Después se añadió una solución acuosa (5 ml) de bicarbonato sódico (161 mg, 1,92 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 4/1) para obtener (R)-1-(2-(3-((*tert*-butoxycarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (280 mg, 0,71 mmol, 74 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z ($M+1$ = 397).

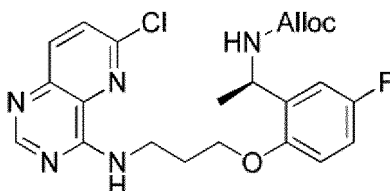
(9) Preparación de (R)-1-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo



Se disolvió (R)-1-(2-(3-((*tert*-butoxycarbonil)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (280 mg, 0,57 mmol) en TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio para obtener la sal de trifluoroacetato del (R)-1-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (290 mg, 0,54 mmol, rendimiento del 96 %).

MS (ESI) m/z ($M+1$ = 297).

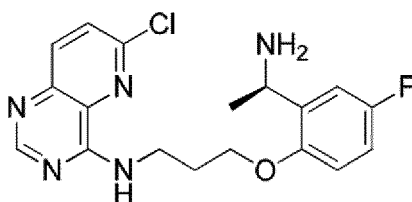
(10) Preparación de (R)-1-(2-(3-((6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-il)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo



Se añadió 6-cloro-pirido[3,2-D]pirimidin-4(3H)-ona (132 mg, 0,73 mmol) a una solución de DIEPA (282 mg, 2,18 mmol) y PyBOP (454 mg, 0,87 mmol) en DMF y después se añadió la sal de trifluoroacetato del (R)-1-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (280 mg, 0,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 1/1) para obtener (R)-1-(2-(3-((6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-il)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (205 mg, 0,33 mmol, rendimiento del 46 %, pureza del 75 %).

MS (ESI) m/z = 460 ($M+1$)⁺.

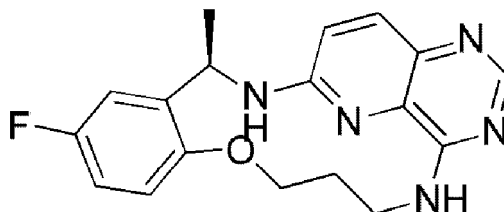
(11) Preparación de (R)-N-(3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)-6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-amina



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio a una solución de (R)-(1-(2-(3-((6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-il)amino)propoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de alilo (205 mg, 0,33 mmol) y morfolina (291 mg, 3,34 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por MPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua purificada) para obtener (R)-N-(3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)-6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-amina (130 mg, 0,29 mmol, rendimiento del 88 %, pureza del 85 %).

MS (ESI) m/z = 376 (M+1)⁺.

- 10 (12) Preparación de (R)-6-fluoro-3-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano

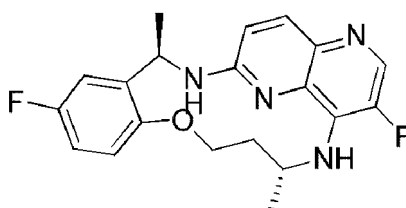


- 15 Se añadió carbonato de cesio (104 mg, 0,32 mmol) a una solución de (R)-N-(3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)propil)-6-cloropirido[3,2-D]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,11 mmol), Sphos (8,7 mg, 21 μ mol) y Pd₂(dba)₃ (9,75 mg, 11 μ mol) en tolueno/*tert*-butanol (6 ml/3 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por MPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua purificada) para obtener (R)-6-fluoro-3-metil-10-oxa-2,14,16,18,22-pentaazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano (2,0 mg, 5,8 μ mol, rendimiento del 5,4 %).

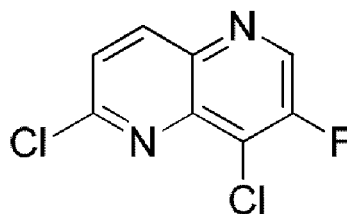
MS (ESI) m/z = 340 (M+1)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H), 5,70-5,76 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,18-2,33 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

- Ejemplo 18. Preparación de (R,R)-6,16-difluoro-3,13-dimetil-10-oxa-2,14,18,22-tetraazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano.



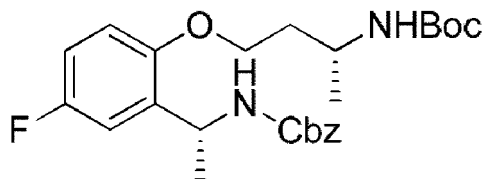
- (1) Preparación de 2,8-dicloro-7-fluoro-1,5-naftiridina



Se añadió 3-fluoro-6-metoxi-1,5-diazasodio-4-fenol (0,97 g, 5 mmol) a DMF (10 ml) y después se añadió oxiclورو de fósforo (3,07 g, 20 mmol) gota a gota lentamente y se agitó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió y después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se recogió. El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para obtener 2,8-dicloro-7-fluoro-1,5-naftiridina (0,74 g, 3,41 mmol, 68 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 218 (M+1)⁺.

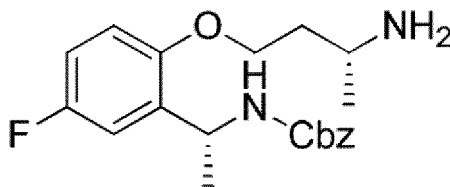
(2) Preparación de (R)-1-(2-((R)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo



El mismo procedimiento que el de la etapa 7 del ejemplo 3, excepto porque se usó (R)-1-(5-fluoro-2-fenil)etil)carbamato de bencilo (1,3 g, 4,5 mmol) en lugar de 5-fluoro-2-hidroxifenil(metil)carbamato de fenilo y se usó propilmetanosulfonato de (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino) (1,8 g, 6,7 mmol) en lugar de propilmetanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino), para obtener (R)-1-(2-((R)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (1,37 g, 2,97 mmol, 66 % de rendimiento).

MS (ESI) $m/z = 461 (M+1)^+$.

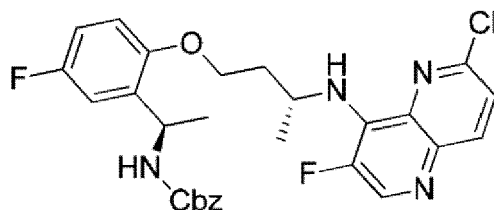
(3) Preparación de ((R)-1-(2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo



Se disolvió (R)-1-(2-((R)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (500 mg, 1,1 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó con un rotavapor para obtener ((R)-1-(2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (390 mg, 1,1 mmol, rendimiento del 99 %).

MS (ESI) $m/z = 361 (M+1)^+$.

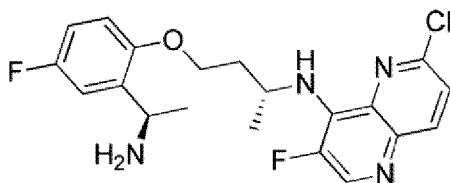
(4) Preparación de ((R)-1-(2-((R)-3-((6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-il)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo



Se añadió ((R)-1-(2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (209 mg, 1 mmol) a NMP (5 ml), después se le añadió DIPEA (5 ml) y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 1/1) para obtener ((R)-1-(2-((R)-3-((6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-il)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (300 mg, 0,55 mmol, rendimiento del 55 %, pureza del 75 %).

MS (ESI) $m/z = 542 (M+1)^+$.

(5) Preparación de N-((R)-4-(2-((R)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)-6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-amina

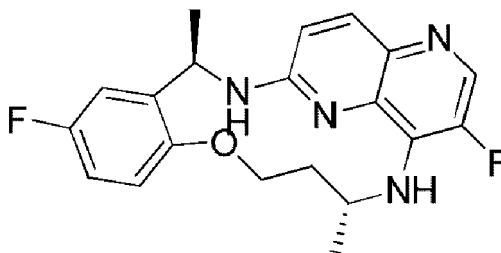


Se disolvió ((R)-1-(2-((R)-3-((6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-il)amino)butoxi)-5-fluorofenil)etil)carbamato de bencilo (300 mg, 0,55 mmol) en una solución de ácido acético (4 ml), se añadió lentamente ácido bromhídrico (2 ml) gota a gota y después se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se

completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el producto en bruto se lavó con éter de petróleo para obtener N-((R)-4-(2-((R)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)-6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-amina (220 mg, 0,55 mmol, rendimiento del 99 %)

5 MS (ESI) $m/z = 407 (M+1)^+$.

(6) Preparación de (R,R)-6,16-difluoro-3,13-dimetil-10-oxa-2,14,18,22-tetraazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano.



10

Se añadió carbonato de cesio (700 mg, 2,07 mmol) a una solución de N-((R)-4-(2-((R)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)butan-2-il)-6-cloro-3-fluoro-1,5-naftiridin-4-amina (220 mg, 0,54 mmol), Sphos (22 mg, 50 μ mol) y Sphos PdG3 (43 mg, 50 μ mol) en tolueno/*tert*-butanol (3 ml/3 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por MPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua purificada) para obtener (R,R)-6,16-difluoro-3,13-dimetil-10-oxa-2,14,18,22-tetraazatetraciclo[13.6.2.0^{4,9}.0^{19,23}]tricosan-1(22),4,6,8,15(23),16,18,20-octano (16,3 mg, 44 μ mol, rendimiento del 8,2 %).

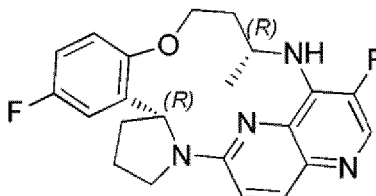
15

20 MS (ESI) $m/z = 371 (M+1)^+$.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,25-8,27$ (m, 1H), 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,70-6,81 (m, 3H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

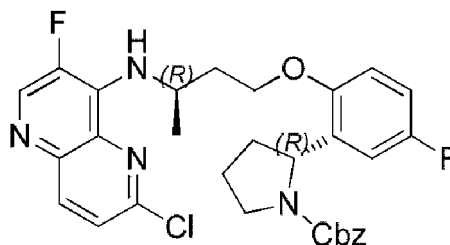
25

Ejemplo 19. Preparación de (6R,16R)-9,19-difluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



30

(1) Preparación de 3-fluoro-4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxycarbonil)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridina



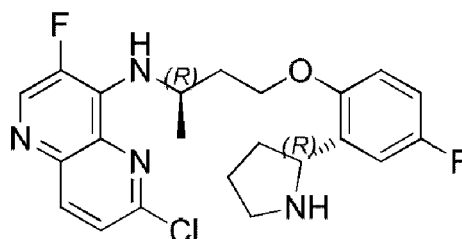
35

Se añadieron 2-(2-((R)-3-aminobutoxi)-5-fluorofenil)tetrahidropirrol-1-carboxilato de bencil (R)-fenilo (178 mg, 0,46 mmol) y 2,8-dicloro-7-fluoro-1,5-naftiridina (100 mg, 0,46 mmol) a NMP (5 ml) y después se le añadió DIPEA (5 ml) y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 1/1) para obtener 3-fluoro-4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxycarbonil)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridina (119 mg, 0,21 mmol, 46 % de rendimiento).

40

MS (ESI) $m/z = 568 (M+1)^+$.

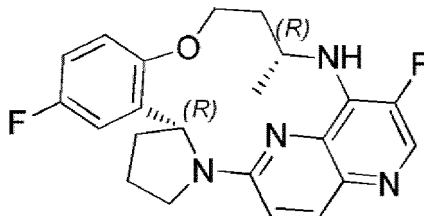
(2) Preparación de 6-cloro-3-fluoro-N-((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)-1,5-naftiridin-4-amina



Se disolvió 3-fluoro-4-(((R)-4-(2-((R)-1-(benciloxycarbonil)tetrahidropirrol-2-il)-4-fluorofenoxi)butil-2-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridina (119 mg, 0,21 mmol) en solución de ácido acético (4 ml), se añadió lentamente ácido bromhídrico (2 ml) gota a gota y después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el producto en bruto se lavó con éter de petróleo para obtener 6-cloro-3-fluoro-N-((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)-1,5-naftiridin-4-amina (91 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 99 %)

MS (ESI) $m/z = 433 (M+1)^+$.

(3) Preparación de (6R,16R)-9,19-difluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano



Se añadió carbonato de cesio (274 mg, 0,84 mmol) a una solución de 6-cloro-3-fluoro-N-((R)-4-(4-fluoro-2-((R)-tetrahidropirrol-2-il)fenoxi)butil-2-il)-1,5-naftiridin-4-amina (91 mg, 0,21 mmol), Sphos (9 mg, 21 μ mol) y Sphos PdG3 (17 mg, 21 μ mol) en tolueno/*tert*-butanol (3 ml/3 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por MPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua purificada) para obtener (6R,16R)-9,19-difluoro-16-metil-13-oxa-2,17,21,25-tetraazapentaciclo[16.6.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosan-1(25),7,9,11,18(26),19,21,23-octano (6,7 mg, 44 μ mol, rendimiento del 8,1 %).

MS (ESI) $m/z = 397 (M+1)^+$.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,23$ (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Para ilustrar el efecto de la presente invención, la presente invención proporciona los siguientes ejemplos de prueba.

Ejemplo de prueba 1. Detección de la actividad inhibidora de TRK

1. Materiales y reactivos experimentales:

Lector de microplacas	TECAN Infinite M200 PRO
DMSO	MP/NÚM. DE CAT. 196055
MOPS	N.º de cat. Sigma RDD003 Lote n.º SLBJ8407V
Tritón-100	Solarbio life science n.º de cat. T8200
MgCl ₂ ·6H ₂ O	Chengdu Kelon Chemical Lote n.º 20120728
DTT	Sigma n.º de cat. 43815-1G
placa de 384 pocillos	Corning n.º de cat. 3574
placa de PCR de 96 pocillos	Axygen n.º de cat. 321-63-051
Kit de ensayo de cinasa ADP-Glo™	Promega n.º de cat.:V9102
Proteína TRKA (tipo silvestre)	abcam n.º de cat.:ab60887
Péptido poli (4:1 Glu, Tyr)	Signalchem n.º de cat. P61-58, Lote n.º C1887-5

2. Método experimental

Se preparó un tampón de reacción enzimática que contenía MOPS 25 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 500 µM y Tritón al 0,005 %, y después se ajustó a pH 7,5.

- 5 El compuesto de prueba se diluyó con DMSO a 200 veces la concentración final deseada y se mezcló uniformemente, después, 3 µl de la solución se transfirieron con una pipeta a 117 µl de tampón de reacción enzimática y se mezcló completamente. Después, 3 µl del tampón de reacción enzimática que contenía el compuesto de prueba se transfirieron con una pipeta a una placa de PCR de 96 pocillos. Los pocillos de control positivo y negativo se llenaron con 3 µl de tampón de reacción enzimática que contenía DMSO al 2,5 %, respectivamente. La proteína TRK se diluyó a 0,4 ng/µl con el tampón de reacción enzimática y se añadieron 6 µl de proteína TRK diluida a cada pocillo excepto al pocillo del grupo de control en blanco, en el que se añadieron 6 µl de tampón de reacción enzimática. La placa de reacción se centrifugó a 1000 rpm/min durante 1 minuto y el compuesto y TRK se preincubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se preparó una solución mixta con ATP a una concentración de 160 µM y sustrato a una concentración de 1 µM con el tampón de reacción enzimática y se añadieron 6 µl de la solución mixta a cada pocillo de reacción. La placa de reacción se centrifugó a 1000 rpm/min durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Después de finalizar la reacción enzimática, se añadieron a cada pocillo de reacción 15 µl de ADP-Glo. La placa de reacción se centrifugó a 1000 rpm/min durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, 15 µl de la solución de reacción de cada pocillo se transfirieron a una placa de 384 pocillos y posteriormente se añadieron 15 µl de sustrato de detección a cada pocillo correspondiente de la placa de 384 pocillos. La placa de 384 pocillos se centrifugó a 1000 rpm/min durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de la reacción, se utilizó un lector de microplacas para leer el valor de la señal de luminiscencia en frío en la placa de 384 pocillos.

3. Análisis de los datos

- 25 El porcentaje de viabilidad residual de cada concentración se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Viabilidad residual (\%)} = 100 * (\text{Lumin}_{\text{compuesto}} - \text{Lumin}_{\text{control blanco}}) / (\text{Lumin}_{\text{control positivo}} - \text{Lumin}_{\text{control blanco}})$$

- 30 Después, para calcular el valor de CI₅₀, GraphPad 5.0 se ajustó a la curva de efecto.

Según el método anterior se probó la actividad inhibidora de TRK de los compuestos preparados en los ejemplos. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 1, determinándose los valores de CI₅₀ de cada compuesto según la descripción. En la Tabla 1:

- 35 "+" significa un valor de CI₅₀ superior a 500 nM;
 "++" significa un valor de CI₅₀ inferior a 500 nM y superior a 50 nM;
 40 "+++" significa un valor de CI₅₀ inferior a 50 nM

NA significa que no hay datos

Tabla 1. Actividad inhibidora de los compuestos sobre TRKA

Ejemplo	TRKA	TRKA (G667C)
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	++	NA
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	NA
9	+++	+
10	++	NA
11	+++	+++
12	+++	+++
13	++	NA
14	++	NA
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++

La prueba muestra que los compuestos de los ejemplos de la presente invención tienen buena actividad inhibidora de TRK y pueden utilizarse eficazmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

- 5 Resumiendo, el nuevo compuesto de fórmula I divulgado en la presente invención muestra buena actividad inhibidora de TRK y proporciona una nueva opción para el tratamiento clínico de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

Ejemplo de prueba 2. Experimento Celular

10

1. Materiales y reactivos experimentales:

15

Líneas celulares: línea celular Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R, línea celular Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R, línea celular Ba/F3 LMNA-NTRK1-F589L (RPMI1640 + medio FBS al 10 %); reactivos y material fungible: FBS (*Fetus Bovine Serum*, Suero Bovino Fetal) (GBICO, n.º de cat. 10099-141), Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, n.º de cat. G7572), placa de paredes negras y fondo plano de 96 pocillos transparentes (Corning® n.º de cat. 3603); Instrumento: lector de microplacas multietiqueta SpectraMax, MD, 2104-0010A; incubadora con CO₂, Thermo Scientific, Modelo 3100 Series; cabina de seguridad biológica, Thermo Scientific, Modelo 1300 Series A2; microscopio invertido, Olympus, CKX41SF; Frigorífico, Siemens, KK25E76TI.

20

2. Método experimental

25

Cultivo y siembra celular: (1) se recogieron células en fase de crecimiento logarítmico y se contaron utilizando un contador de placas. La viabilidad celular se detectó mediante el método de exclusión con azul de tripano para garantizar que la viabilidad celular era superior al 90 %. (2) La concentración celular se ajustó; y se añadieron 90 µl de suspensión celular a la placa de 96 pocillos. (3) Las células de la placa de 96 pocillos se incubaron durante la noche a 37 °C, con CO₂ al 5 % y humedad al 95 %.

30

Dilución y dosificación del fármaco: 1) Se preparó un volumen de 10 veces de la solución del fármaco a la concentración más alta de 10 µM y se diluyó en serie con una dilución de 3,16 veces para producir 9 concentraciones. Se añadieron 10 µl de solución de fármaco a cada pocillo de una placa de 96 pocillos inoculada con células, por triplicado por concentración. (2) Las células de la placa de 96 pocillos añadidas con fármacos se pusieron a 37 °C, con CO₂ al 5 % y humedad al 95 % para continuar el cultivo durante 72 horas, y después se realizó el análisis de CTG.

35

Criterio de valoración de la lectura: 1) Se descongeló el reactivo CTG y se equilibró la placa celular a temperatura ambiente durante 30 minutos. (2) Se añadió un mismo volumen de solución CTG a cada pocillo. (3) La placa se agitó en un agitador orbital durante 5 minutos para realizar el lisado de las células. (4) La placa celular se puso a temperatura ambiente durante 20 minutos para estabilizar la señal de luz fría. (5) Se leyó el valor de la luz fría.

40

3. Análisis de los datos

Para analizar los datos, se utilizó el programa informático GraphPad Prism 7.0 y para obtener la curva de dosis y efecto se ajustó la regresión no lineal de la curva S calculándose el valor de CI₅₀ a partir de la misma.

45

$$\text{Supervivencia celular (\%)} = (\text{Lum}_{\text{fármaco de prueba}} - \text{Lum}_{\text{control de cultivo}}) / (\text{Lum}_{\text{control celular}} - \text{Lum}_{\text{control de cultivo}}) \times 100 \%$$

Tabla 2. Actividad inhibidora de los compuestos de ejemplo en líneas celulares mutantes de TRKA

Célula	Compuesto	CI ₉₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R	Ejemplo 1	0,0423	0,0173
	Ejemplo 6	0,0942	0,0421
	Ejemplo 7	0,0087	0,0036
	RXDX-101	0,8430	0,4665
Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R	Ejemplo 1	0,0832	0,0025
	RXDX-101	6,1243	1,7277
Ba/F3 LMNA-NTRK1-F589L	Ejemplo 1	0,0171	0,0038
	RXDX-101	0,0014	<0,001

50

Las pruebas muestran que los compuestos de los ejemplos de la presente invención tienen un efecto inhibidor significativamente mejorado sobre el crecimiento de células mutantes TRKA en comparación con el compuesto de control positivo, y pueden utilizarse eficazmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

55

Ejemplo de prueba 3. Prueba de eficacia del fármaco de TRKA *in vivo*

Prueba 1 de eficacia del fármaco: El compuesto del Ejemplo 1 inhibe el crecimiento de tumores de ratones Balb/c

lampiños (células NIH-3T3ΔTRKA G595R)

1. Materiales experimentales

- 5 Las células NIH-3T3 ΔTRKA G595R son líneas celulares policlonales transfectadas estables construidas en nuestro laboratorio basándose en la mutación de TRKA. Ratones lampiños Balb/c hembra, de 6 a 8 semanas de vida, con un peso de 18 a 22 gramos, se adquirieron en Chengdu Dashuo Experimental Animal Co., Ltd.

2. Método experimental

- 10 Se recogieron las células NIH-3T3 ΔTRKA G595R en fase de crecimiento logarítmico, se contaron y se ajustaron a una densidad celular adecuada. Por vía subcutánea, se inocularon 0,1 ml de suspensión celular (2×10^6 células) en el costado derecho de cada ratón. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó aproximadamente 100 mm^3 , los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos ($m=6$) para administrar el compuesto del Ejemplo 1 en disolvente PEG400: HPBCD (20 %, P/V) (3: 1).

20 Durante el experimento, las actividades de los animales se observaron una vez al día, los animales se pesaron antes de cada administración y tres veces por semana se midieron los diámetros largo y corto de los tumores con calibradores Vernier. Al final del experimento, todos los animales de laboratorio que sobrevivieron se sacrificaron.

3. Análisis de los datos

25 El volumen tumoral se calculó utilizando la fórmula: $V = 0,5 (a \times b^2)$, en donde a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

Para el análisis de los gráficos, se utilizó Graph Pad Prism 6.0. Los resultados se muestran en la Figura 1.

30 Las pruebas muestran que los compuestos de la presente invención pueden inhibir significativamente el crecimiento de tumores en ratones, y pueden utilizarse eficazmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

Prueba 2 de eficacia del fármaco: El compuesto del Ejemplo 1 inhibe el crecimiento de tumores de ratones Balb/c lampiños (células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R)

1. Materiales experimentales

35 Las células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R son líneas celulares policlonales transfectadas estables construidas en nuestro laboratorio basándose en la mutación de TRKA. Ratones lampiños Balb/c hembra, de 6 a 8 semanas de vida, con un peso de 18 a 22 gramos, se adquirieron en Chengdu Dashuo Experimental Animal Co., Ltd.

2. Método experimental

- 40 Se recogieron células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R en fase de crecimiento logarítmico, se contaron y se ajustaron a una densidad celular adecuada. Por vía subcutánea, se inocularon 0,1 ml de suspensión celular (2×10^6 células) en el costado derecho de cada ratón. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó aproximadamente 100 mm^3 , los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos ($m=5$) para administrar el compuesto del Ejemplo 1 en disolvente PEG400: HPBCD (20 %, P/V) (3: 1).

50 Durante el experimento, las actividades de los animales se observaron una vez al día, los animales se pesaron antes de cada administración y tres veces por semana se midieron los diámetros largo y corto de los tumores con calibradores Vernier. Al final del experimento, todos los animales de laboratorio que sobrevivieron se sacrificaron.

3. Análisis de los datos

55 El volumen tumoral se calculó utilizando la fórmula: $V = 0,5 (a \times b^2)$, en donde a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

Para el análisis de los gráficos, se utilizó Graph Pad Prism 6.0. Los resultados se muestran en la Figura 2.

60 Las pruebas muestran que los compuestos de la presente invención pueden inhibir significativamente el crecimiento de tumores en ratones, y pueden utilizarse eficazmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

65 Prueba 3 de eficacia del fármaco: El compuesto del Ejemplo 1 inhibe el crecimiento de tumores de ratones SCID (células BA/F3 ETV6-NTRK3 G623R)

1. Materiales experimentales

Las células BAF3 ETV6-NTRK3 G623R son líneas celulares policlonales transfectadas estables construidas en nuestro laboratorio basándose en la mutación de TRKA. Ratones SCID hembra, de 6-8 semanas de vida, con un peso de 18 a 22 gramos, se adquirieron en Chengdu Dashuo Experimental Animal Co., Ltd.

2. Método experimental

Se recogieron células BAF3 ETV6-NTRK3 G623R en fase de crecimiento logarítmico, se contaron y se ajustaron a una densidad adecuada. Por vía subcutánea, se inocularon 0,1 ml de suspensión celular (2×10^6 células) en el costado derecho de cada ratón. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó aproximadamente 300 mm^3 , los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos ($m=5$) para administrar el compuesto del Ejemplo 1 en disolvente PEG400: HPBCD (20 %, P/V) (3: 1).

Durante el experimento, las actividades de los animales se observaron una vez al día, los animales se pesaron antes de cada administración y tres veces por semana se midieron los diámetros largo y corto de los tumores con calibradores Vernier. Al final del experimento, todos los animales de laboratorio que sobrevivieron se sacrificaron.

3. Análisis de los datos

El volumen tumoral se calculó utilizando la fórmula: $V = 0,5 (a \times b^2)$ en donde a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

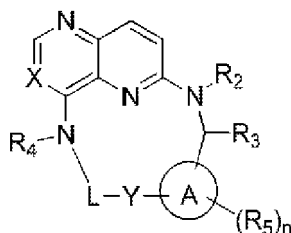
Para el análisis de los gráficos, se utilizó Graph Pad Prism 6.0. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Las pruebas muestran que los compuestos de la presente invención pueden inhibir significativamente el crecimiento de tumores en ratones, y pueden utilizarse eficazmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad anómala de TRK.

Resumiendo, el nuevo compuesto, como se muestra en la fórmula I, divulgado en la presente invención, muestra una excelente actividad inhibidora de TRK, tiene un efecto inhibidor significativo sobre el crecimiento de células mutantes TRKA, y muestra un excelente efecto inhibidor sobre el crecimiento tumoral *in vivo*, proporcionando así una nueva opción para el tratamiento clínico de enfermedades asociadas a una actividad anómala de TRK.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto como se muestra en la fórmula I:



Fórmula I

en donde

X se selecciona entre CR₁ o N;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_aR_b, -NR_aS(O)₂R_b y -NR_aS(O)₂NR_aR_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b y -NR_aC(O)R_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c; o R₂ y R₃ están conectados para formar un heterociclo de 4-10 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con m R_c;

R₄ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un heterociclo aromático de 5-10 miembros;

n es 1, 2, 3 o 4;

R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_aR_b, -NR_aS(O)₂R_b y -NR_aS(O)₂NR_aR_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

Y se selecciona entre O, S, -NR_a y -C(R_aR_b)-;

L se selecciona entre alquilenilo C₁₋₁₀, alquenilenilo C₂₋₁₀ y alquinilenilo C₂₋₁₀; en donde el alquilenilo, alquenilenilo y alquinilenilo están sustituidos con m R_c;

m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo 3-10 miembros; y

R_c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, halógeno, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b y -NR_aS(O)₂R_b o un estereoisómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b, -OS(O)₂R_a, -SR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, -OS(O)₂NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_aR_b, -NR_aS(O)₂R_b y -NR_aS(O)₂NR_aR_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -S(O)₂R_a y -C(O)R_a; en donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -CN, -NO₂, -OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b y -NR_aC(O)R_b; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo están sustituidos con m R_c;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 4-8 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con $m R_c$;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-S(O)_2R_a$ y $-C(O)R_a$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un heterociclo aromático de 5-6 miembros;

n es 1, 2 o 3;

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-OS(O)_2R_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$ y $-NR_aS(O)_2R_b$; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

L se selecciona entre alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; en donde el alqueno, alqueno y alquino están sustituidos con $m R_c$;

m es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros y heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-OS(O)_2R_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$ y $-NR_aS(O)_2R_b$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros y heterocicloalquilo 3-6 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$ y $-NR_aR_b$; en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 4-6 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con $m R_c$;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2R_a$ y $-C(O)R_a$; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$; n es 1 o 2;

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$ y $-NR_aS(O)_2R_b$; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con $m R_c$;

L se selecciona entre alqueno C_{1-6} ; en donde el grupo alqueno está sustituido con $m R_c$; y m es independientemente 0, 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$;

R_2 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$ y $-NR_aR_b$; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$;

o R_2 y R_3 están conectados para formar un heterociclo de 5 miembros; en donde el heterociclo formado está sustituido con $m R_c$;

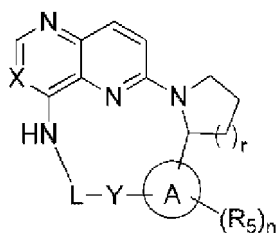
R_4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$; el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un anillo de piridina;

R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$ y $-NR_aR_b$; en donde el alquilo está sustituido con $m R_c$;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_a$ y $-NR_aR_b$.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto como se muestra en la fórmula I, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable se muestra en la fórmula II:



Fórmula II

5 en donde

X se selecciona entre CR₁ o N;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b;

10 el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un heterociclo aromático de 5-10 miembros;

n es 1, 2, 3 o 4;

R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno;

Y se selecciona entre O, -NR_a- y -C (R_aR_b)-;

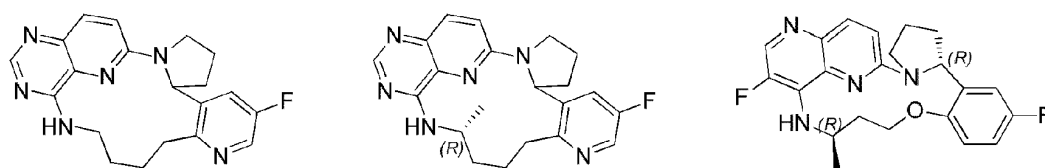
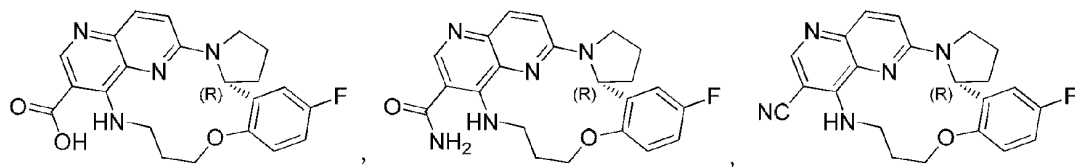
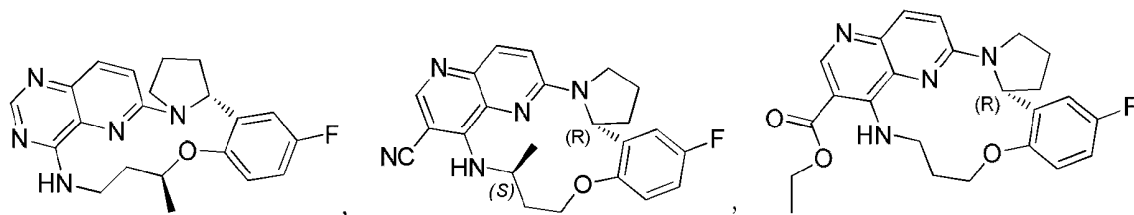
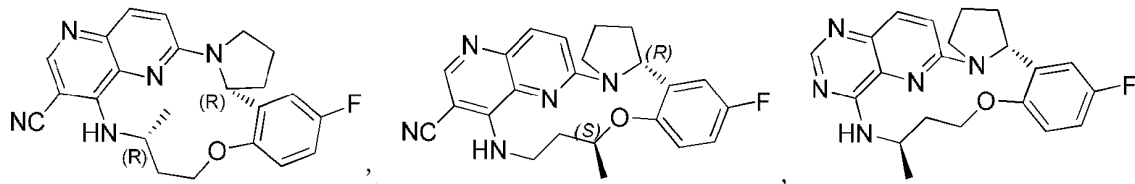
R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;

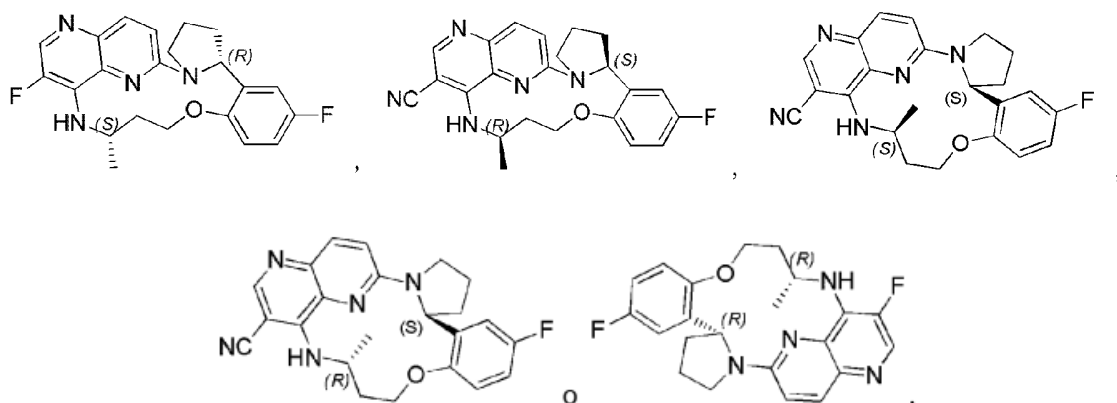
15 L se selecciona entre alquileo C₁₋₁₀; en donde el alquileo está sustituido con m R_c;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

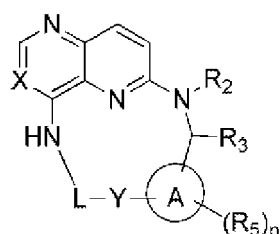
m es 0, 1, 2, 3 o 4.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto como se muestra en la fórmula II, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es:





- 5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto como se muestra en la fórmula I, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable se muestra en la fórmula III:

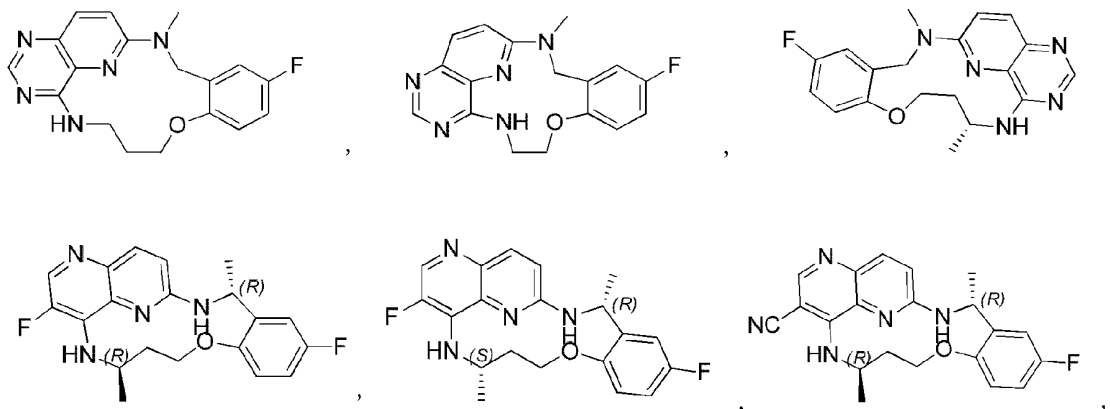


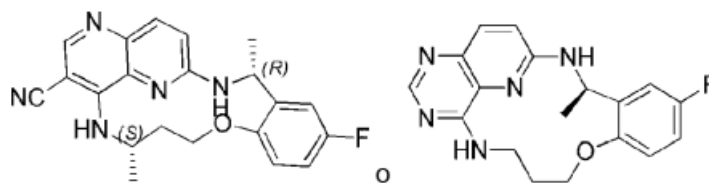
Fórmula III

en donde

- 15 X se selecciona entre CR₁ o N;
 R₁ se selecciona entre halógeno y -CN;
 el anillo A se selecciona entre un anillo de benceno y un anillo de naftaleno;
 n es 1, 2, 3 o 4;
 R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno;
 20 Y se selecciona entre O y -NR_a;
 R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;
 L se selecciona entre alquileo C₁₋₁₀; en donde el alquileo está sustituido con m R_c; y
 m es 0, 1, 2, 3 o 4.

- 25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto como se muestra en la fórmula III, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es:





9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, dolor crónico, dolor agudo, cánceres o enfermedades inflamatorias.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico, neurocitoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer de estómago, asma, enfermedad inflamatoria del intestino o dermatitis específica.

11. Un medicamento, que es una formulación, preparado a partir del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un material auxiliar farmacéuticamente aceptable.

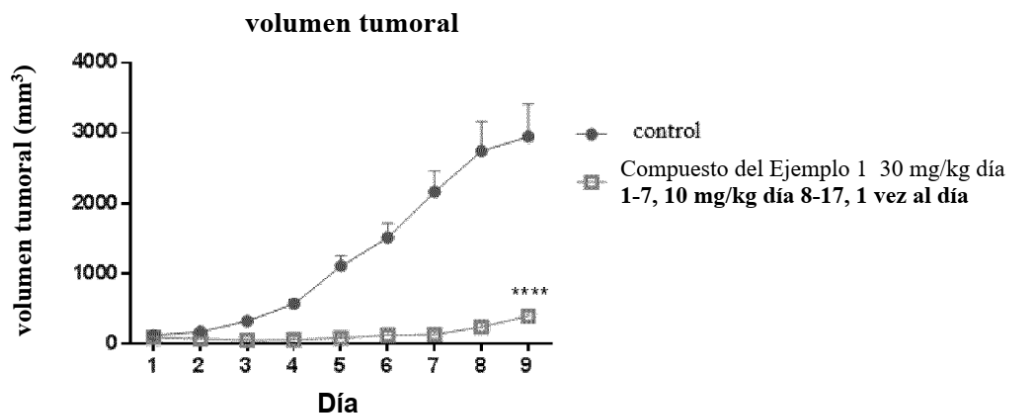


FIG. 1

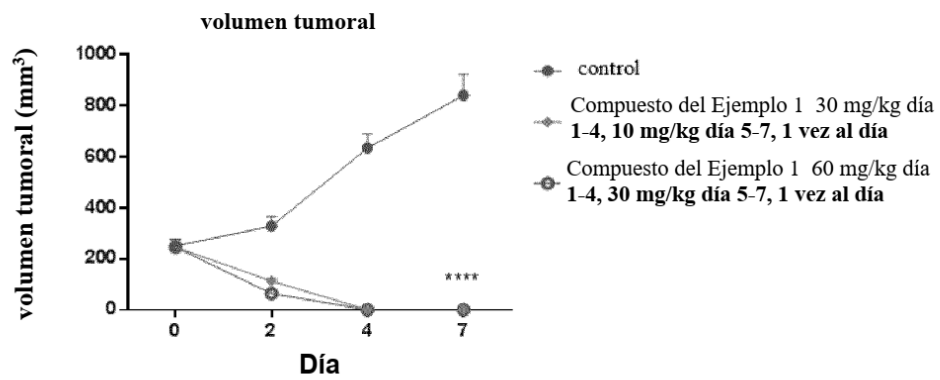


FIG. 2

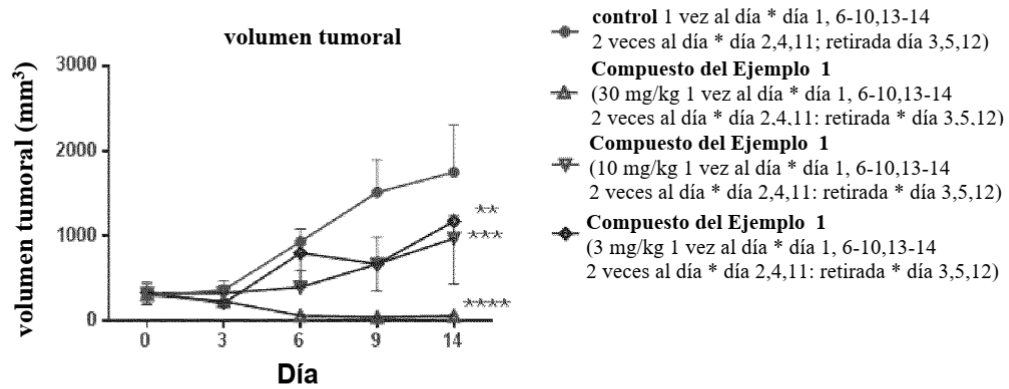


FIG. 3