

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 927 352**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
C07D 307/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2018 PCT/CN2018/072088**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2018 WO18130155**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2018 E 18739134 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2022 EP 3569592**

(54) Título: **Inhibidores selectivos de HDAC6, método de preparación de los mismos y aplicación de los mismos**

(30) Prioridad:

10.01.2017 CN 201710017287

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2022

(73) Titular/es:

CSTONE PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD. (33.3%)
218 Xinghu St, Building A1 E168 Suzhou Industrial Park Jiangsu 215123, CN;
CSTONE PHARMACEUTICALS (SHANGHAI) CO., LTD. (33.3%) y
CSTONE PHARMACEUTICALS (33.3%)

(72) Inventor/es:

WU, HAO;
WEI, CHANGQING;
GUO, QIANG;
ZHANG, GUILIN;
LIU, BIN;
LIAO, YONGGANG;
XIAO, YAO y
CHEN, SHUHUI

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 927 352 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

Inhibidores selectivos de HDAC6, método de preparación de los mismos y aplicación de los mismos

Referencia cruzada a la solicitud de patente relacionada

Campo de invención

5 La presente invención describe una clase de compuestos que actúan como inhibidores selectivos de la histona desacetilasa 6 (HDAC6) y sus aplicaciones en la preparación de fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la HDAC6. Específicamente, está relacionada con un compuesto representado por la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnicas anteriores

10 Los expertos de la OMS predicen que la población mundial alcanzará los 8 mil millones en 2020, la incidencia del cáncer alcanzará los 20 millones y la tasa de mortalidad alcanzará los 12 millones. El cáncer se convertirá en el primer asesino de seres humanos en el nuevo siglo y representará la amenaza más grave para la supervivencia humana. China se encuentra en su proceso de industrialización y se ha convertido en el segundo país con mayor propensión al cáncer del mundo, justo después de Estados Unidos, la incidencia y mortalidad por cáncer en China han mostrado una clara tendencia al alza. En las regiones urbanas, el cáncer representa la primera causa general de muerte, mientras que en las regiones rurales el cáncer representa la segunda causa general de muerte. Con el rápido aumento de la morbilidad y mortalidad por cáncer en China, los gastos médicos anuales por cáncer en el país han superado los 150.000 millones de yuans.

15 Los inhibidores de HDAC se usan ampliamente en una variedad de cánceres y se pueden combinar con una variedad de medicamentos para mejorar su efecto terapéutico, y son un objetivo antitumoral bien reconocido. En el núcleo, la histona desacetilasa (HDAC) y la histona acetiltransferasa (HAT) regulan conjuntamente la transcripción génica. En las células cancerosas la sobreexpresión de HDAC conduce a un aumento de la desacetilación, lo que aumenta la atracción entre el ADN y las histonas, lo que hace que los nucleosomas estén muy apretados, lo que es perjudicial para la expresión de genes supresores de tumores. Al aumentar la acetilación de histonas, los inhibidores (HDACi) 20 pueden regular la apoptosis y diferenciar la expresión de proteínas relacionadas e inducir la apoptosis y la diferenciación, por lo que se convierten en una nueva clase de fármacos antitumorales. Además, HDAC también está involucrada en la regulación de muchas enfermedades metabólicas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson (enfermedad de Parkinson) y otras enfermedades, los inhibidores HDACi han mostrado buenos resultados en experimentos con animales y humanos.

25

30 Entre el total de 18 hipotipos de desacetilasa, HDAC6 es el único hipotipo de desacetilasa en el citoplasma, mientras que los otros 17 HDAC están presentes en el núcleo. HDAC6 no cataliza directamente las histonas, sino que utiliza tubulina y Hsp90 como sustratos, a través de los cuales se regulan el tráfico, la adhesión y el movimiento celular (es decir, sin regulación génica). Por lo tanto, se cree que afectaría menos las funciones fisiológicas relacionadas con los genes y, por lo tanto, tendría menos efectos secundarios. Los resultados de los ensayos clínicos actuales han confirmado que los inhibidores selectivos de HDAC6 son seguros y eficaces (POC). Los estudios clínicos del primer inhibidor selectivo de HDAC6, ACY-1215 (Acetylon), han demostrado que los inhibidores selectivos de HDAC6 tienen una mayor seguridad y, por lo tanto, mejores perspectivas comerciales.

35



40 Los inhibidores del proteasoma (Drug Design, Development and Therapy 2016:10, 217-226) pueden bloquear la degradación de una gran cantidad de proteínas reguladoras, causando alteraciones y sobrecargas en el sistema de señalización intracelular, lo que conduce a la inhibición del crecimiento celular y, en última instancia, retrasa, o incluso detiene, la progresión del tumor. Los inhibidores de HDAC se usan ampliamente en una variedad de cánceres y se pueden combinar con una variedad de fármacos para mejorar su efecto terapéutico, por ejemplo, el inhibidor de HDAC panobinostat combinado con el inhibidor del proteasoma bortezomib puede mejorar el efecto terapéutico contra el 45 mieloma múltiple y reducir significativamente su toxicidad.

El documento WO 2012/098132 A1 describe 4-amino-N-hidroxibenzamidas como inhibidores de HDAC para el tratamiento del cáncer.

El documento WO 2015/007870 A1 describe derivados de hidroxibenzamida de los que se informó tenían actividad

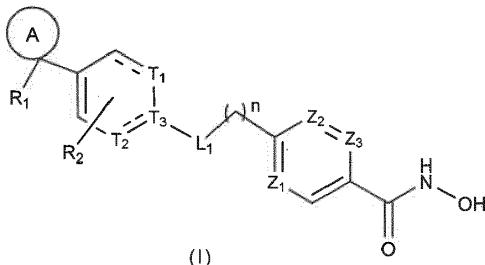
antiparasitaria al inhibir la actividad de la HDAC.

El documento US 2015/0239869 A1 describe compuestos de pirimidina hidroxil amida como inhibidores selectivos de HDAC6.

5 El documento WO 2012/068109 A2 describe compuestos de pirimidina hidroxil amida y el uso de tales compuestos en la inhibición de HDAC6 y en el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con HDAC6.

Contenido de la presente invención

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma geométrica o estereoisómera específica del mismo.



10 ~~✓~~ se selecciona de un enlace simple o uno doble;

n es 0 o 1;

cada uno de T₁, T₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH₂, -C(=O)- y N;

T₃ es C o N;

cada uno de Z₁, Z₂, Z₃ es independientemente CH o N;

15 L₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple, -NH- y -C(=O)-NH-;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, fenilo y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R;

R₂ es H, F, Cl, Br o I;

el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

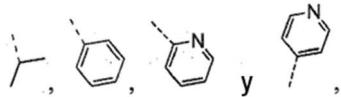
20 R es F, Cl, Br o I;

el "hetero" en heteroarilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona independientemente del grupo que consiste en -NH-, N y -O-;

en cualquiera de los casos anteriores, el número de heteroátomos o grupos con heteroátomos se selecciona independientemente entre 1, 2 o 3, respectivamente.

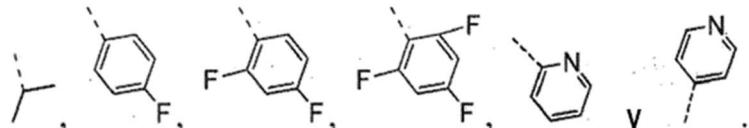
25 En algunas realizaciones de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, fenilo y piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R.

En algunas realizaciones de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en CH₃,



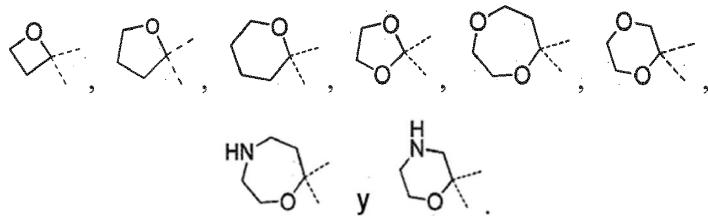
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en CH₃,



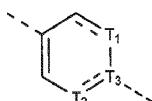
En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxazacicloheptilo y morfolinilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

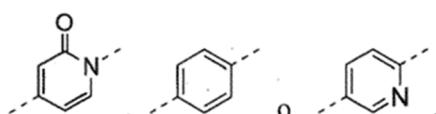


5

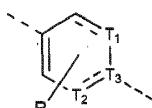
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



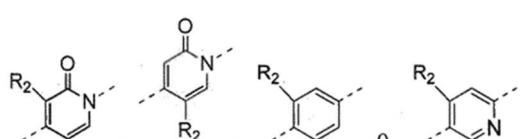
es



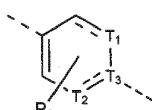
10 En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



es

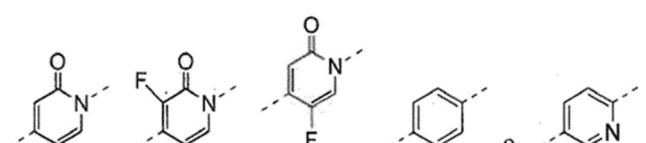


En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

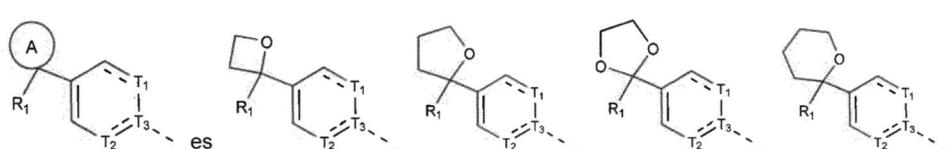


15

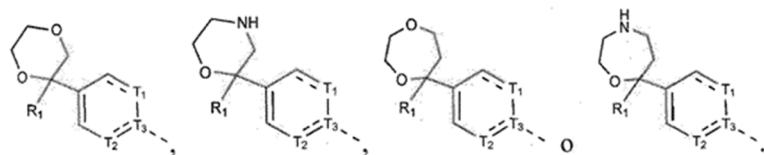
es



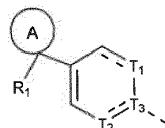
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



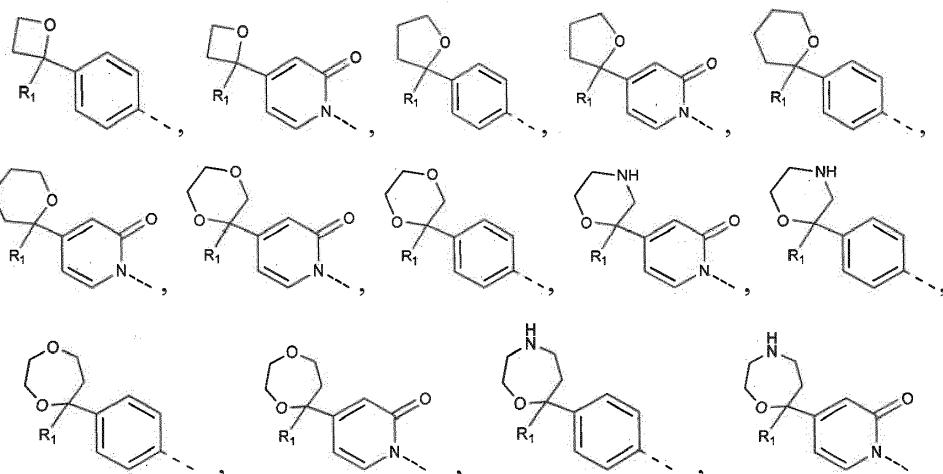
20



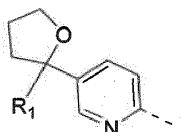
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



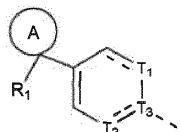
es



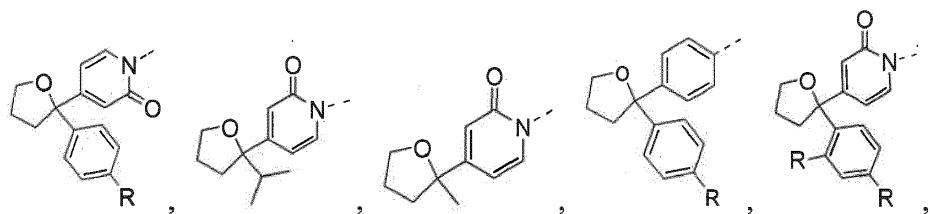
0

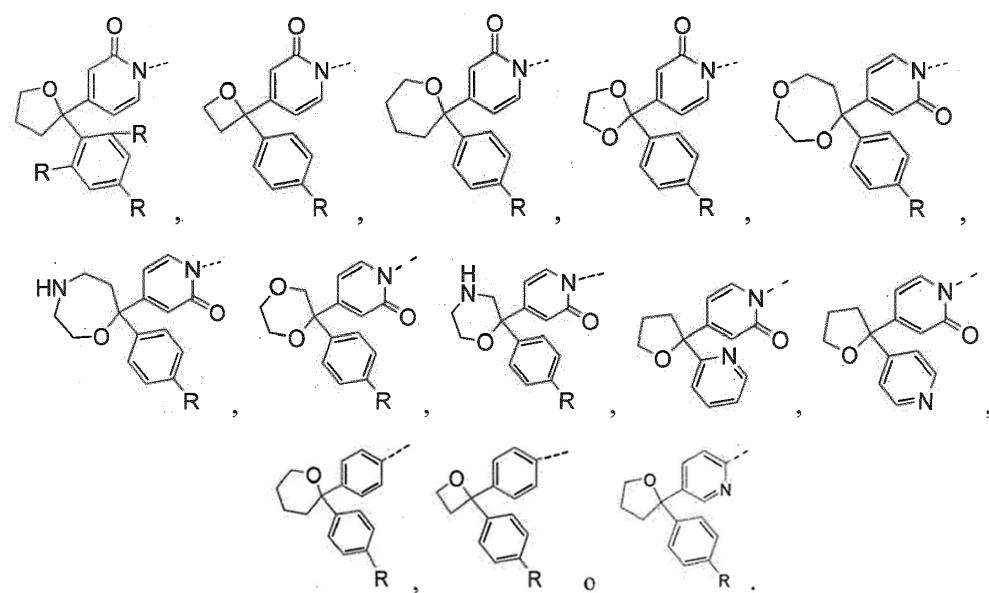


10 En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

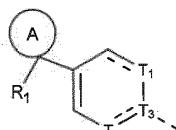


es



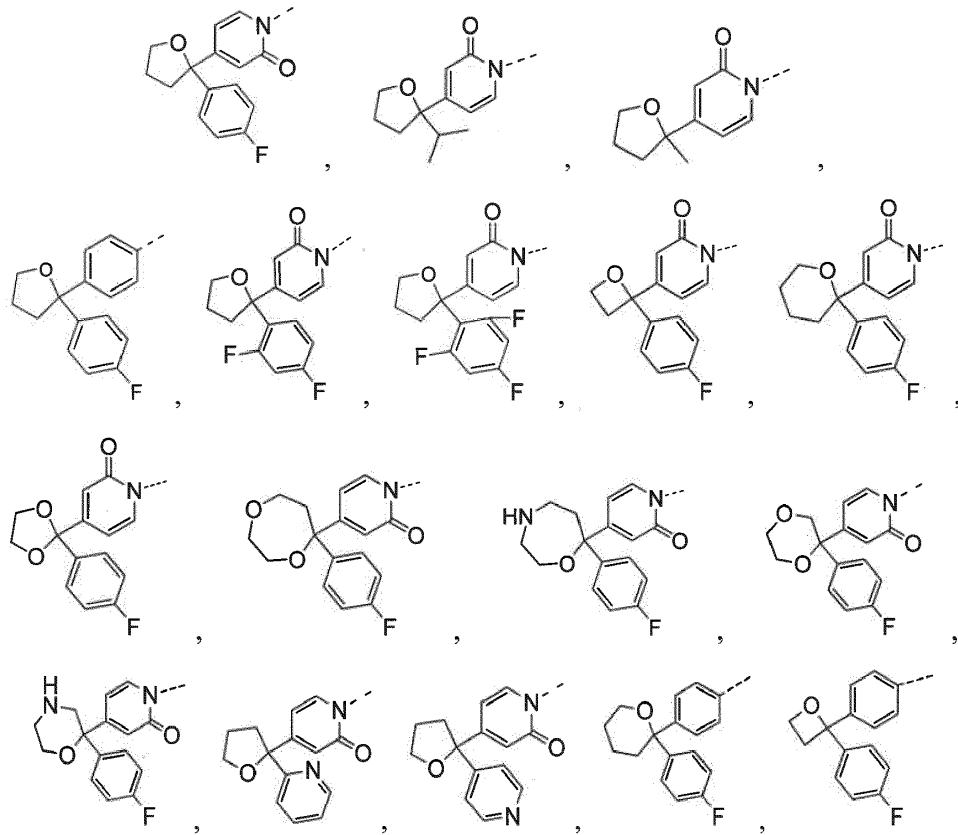


En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



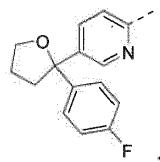
5

es

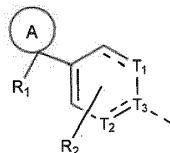


10

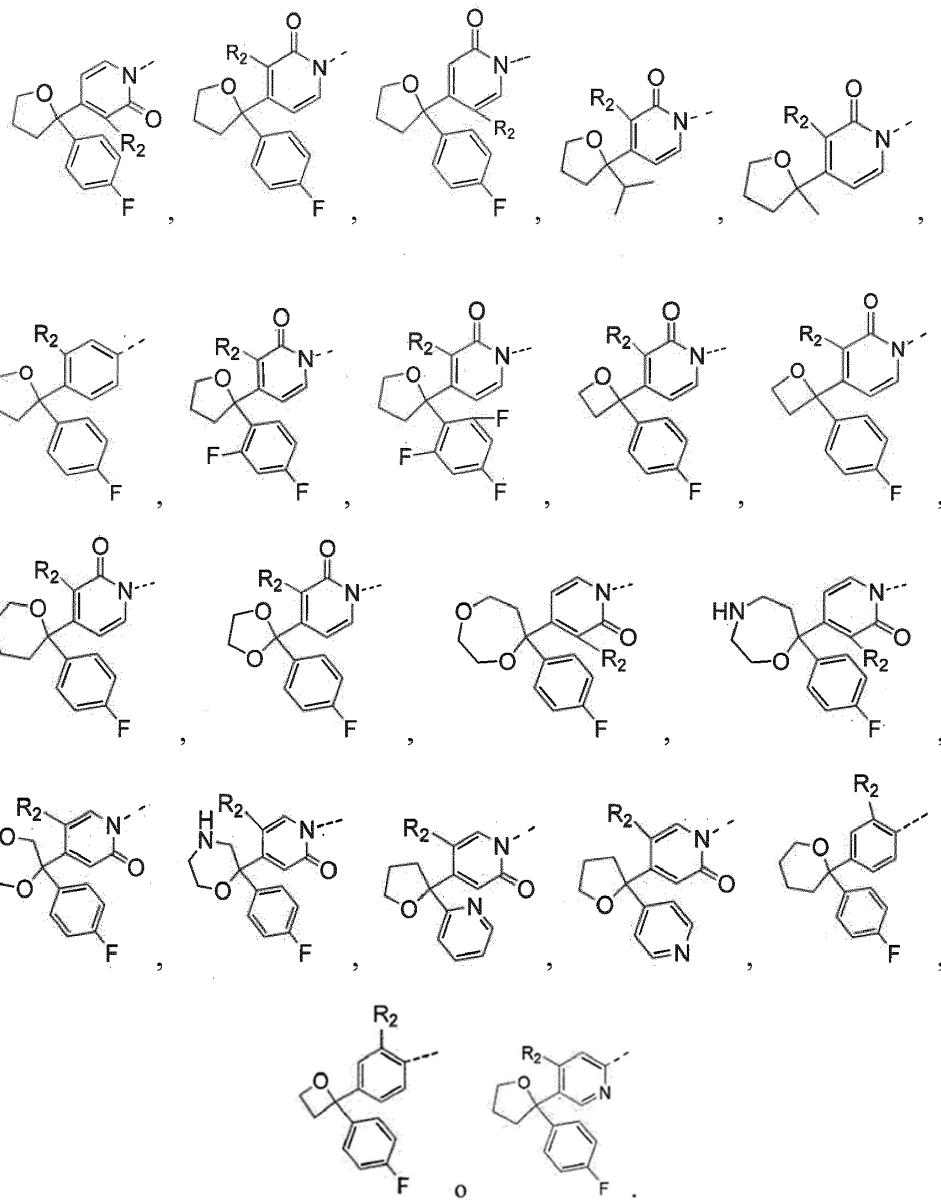
0



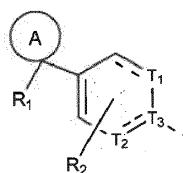
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



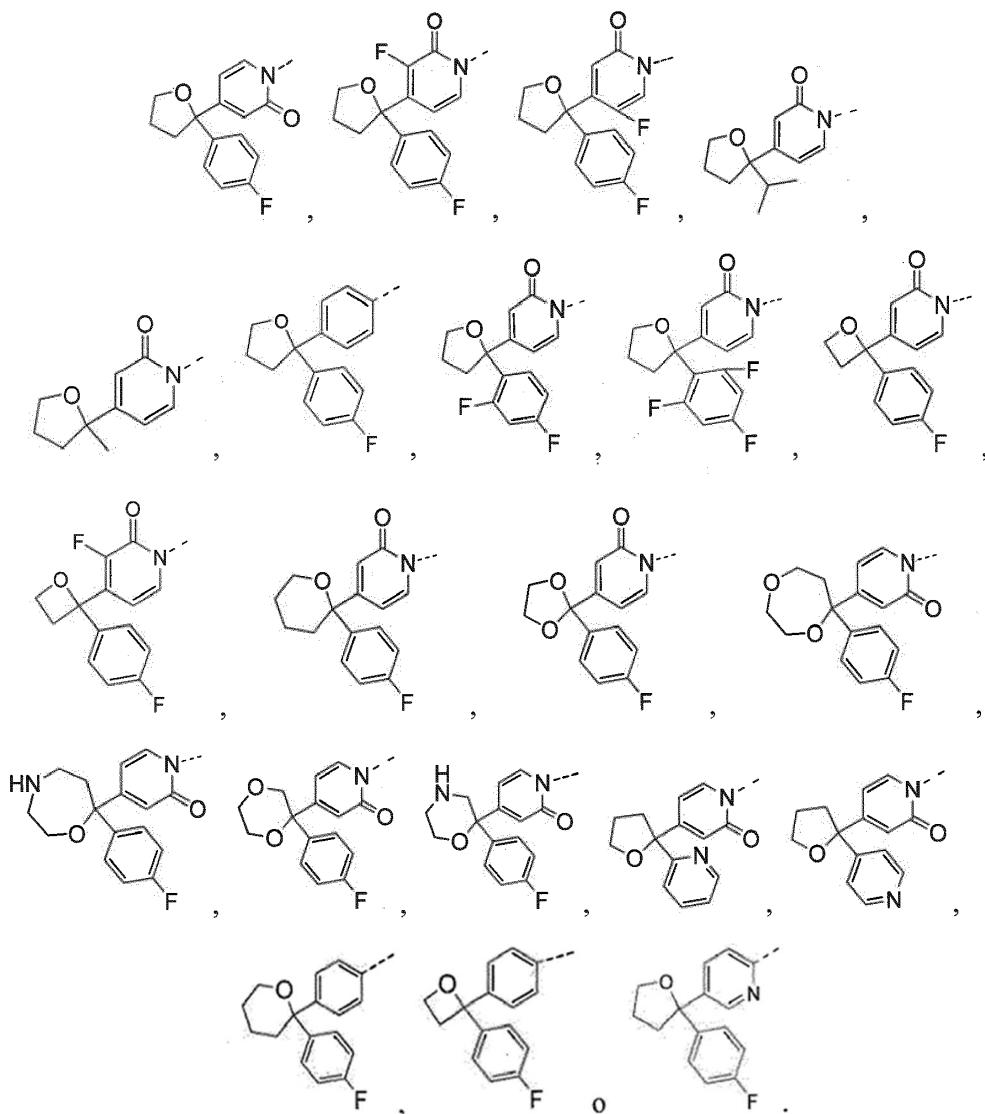
es



En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

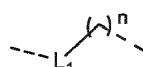


es



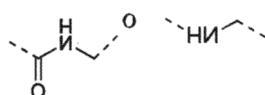
5

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

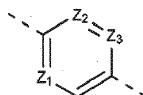


10

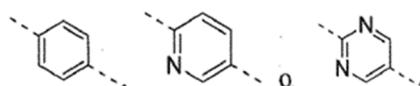
es -CH₂-, -NH-, -C(=O)-NH-,



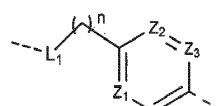
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



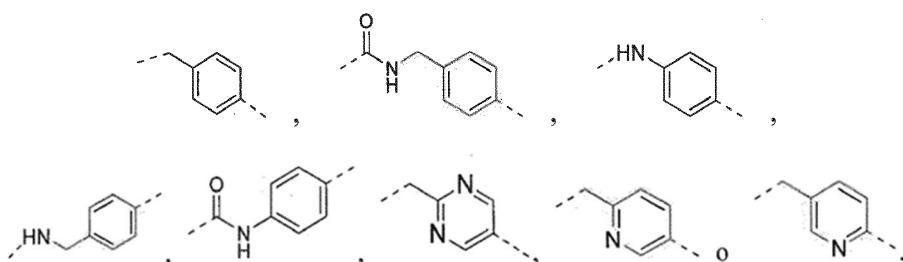
es



- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

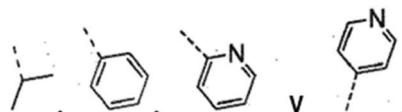


es



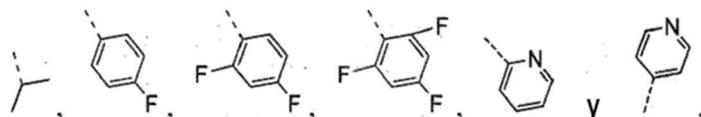
- 10 En algunas realizaciones de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo y piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R, mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 ,



- 15 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R, mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

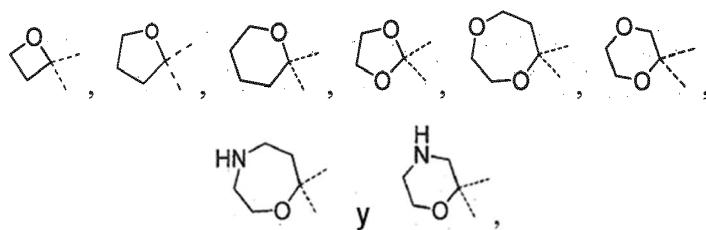
En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 ,



mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

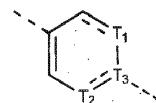
- 20 En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxazacicloheptilo y morfolinilo, mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

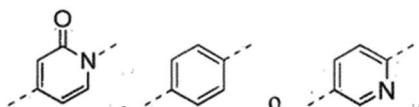


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

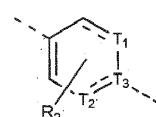


es

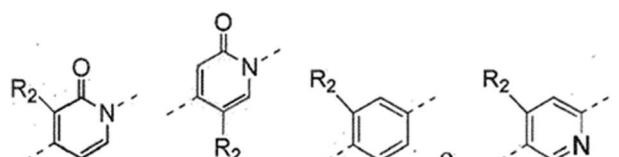


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

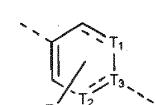


es

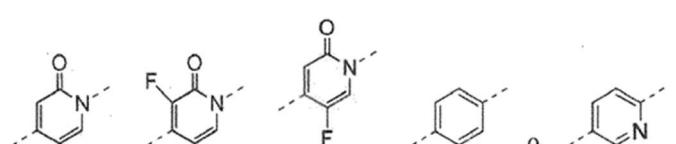


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

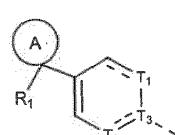


es

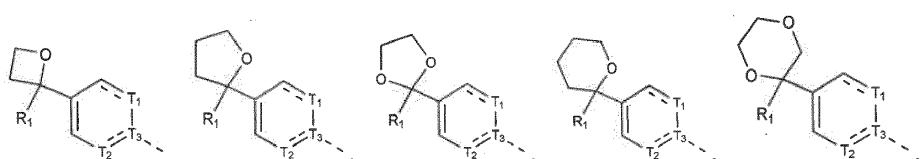


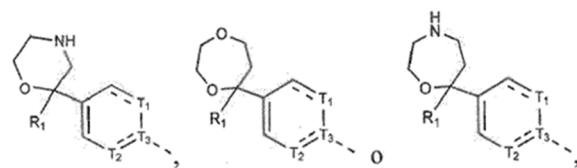
mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



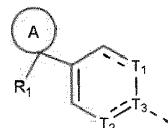
es



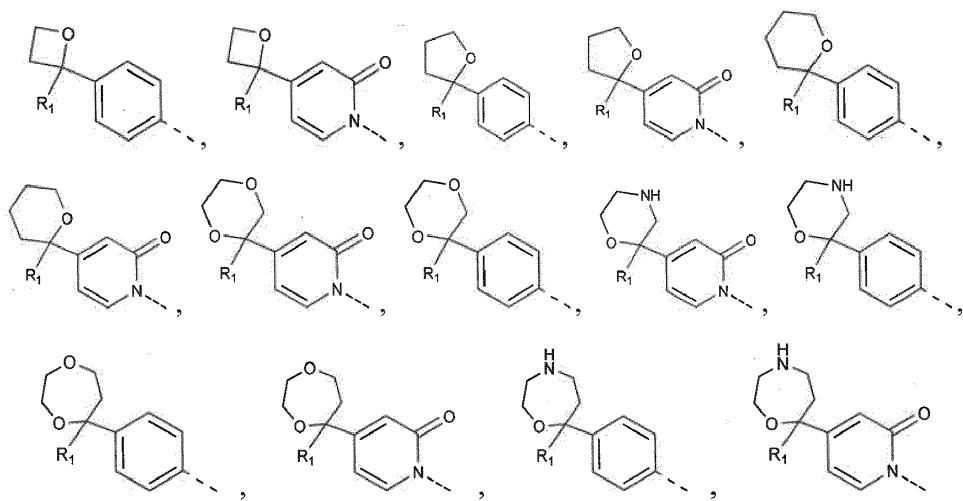


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

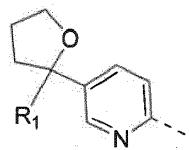
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



5 es



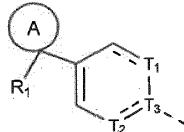
o



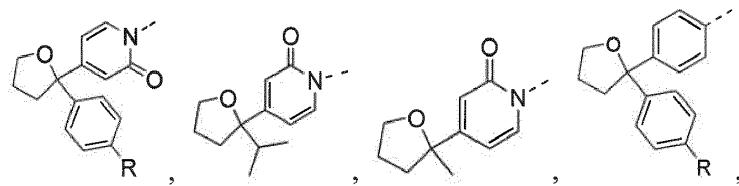
10

mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

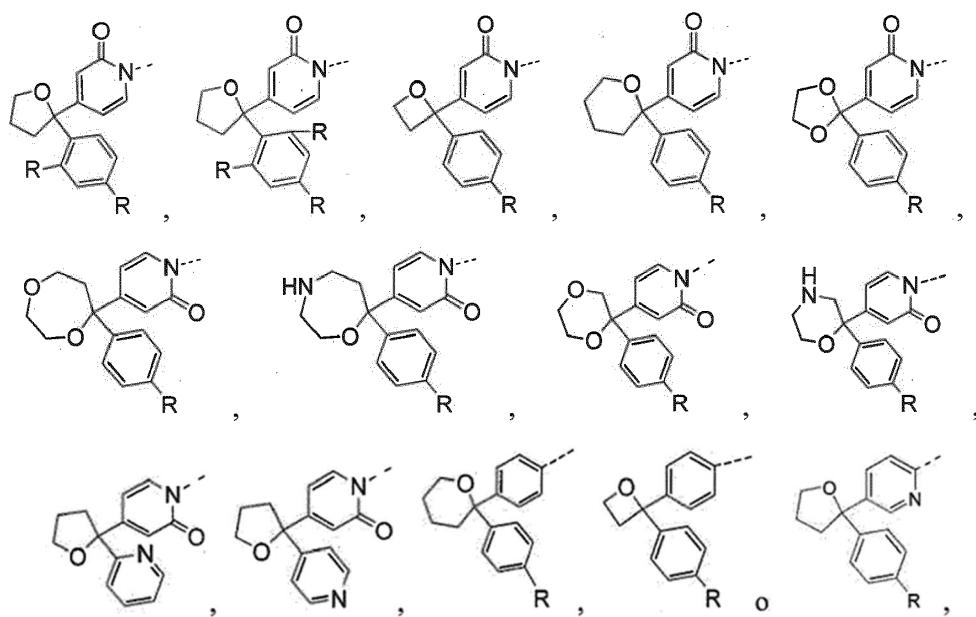
En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



es

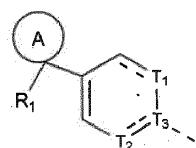


15

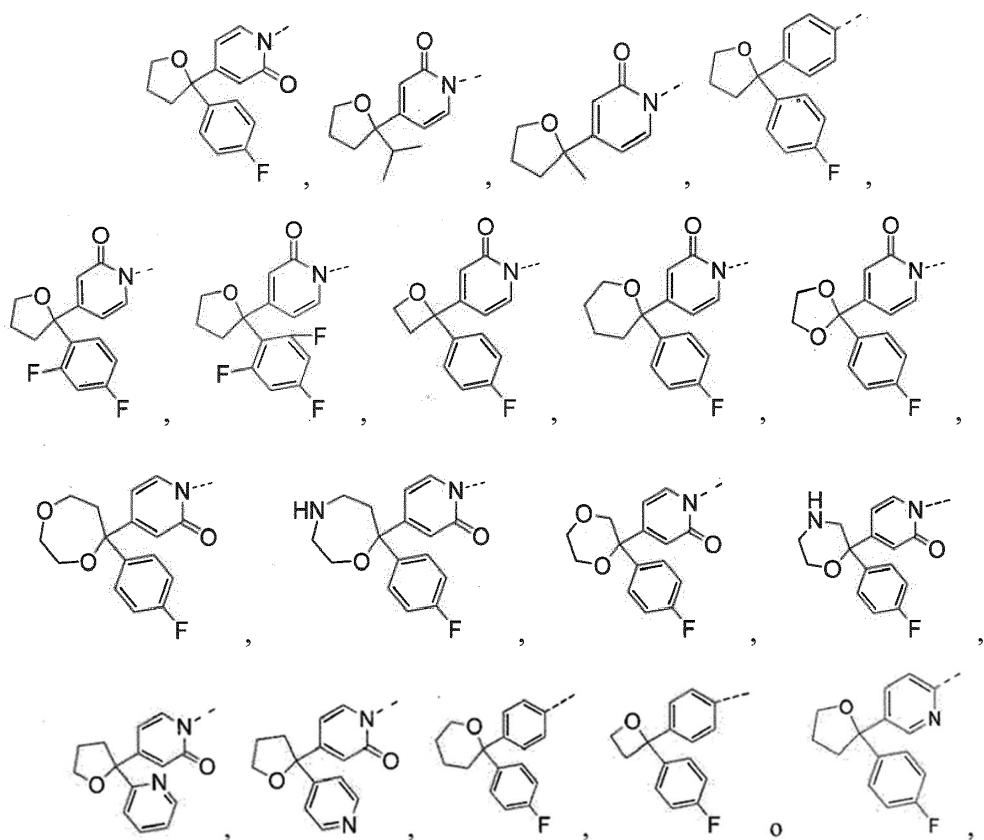


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

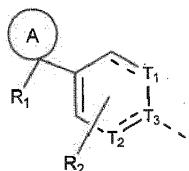


es

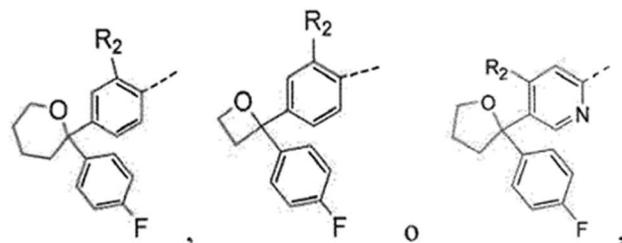
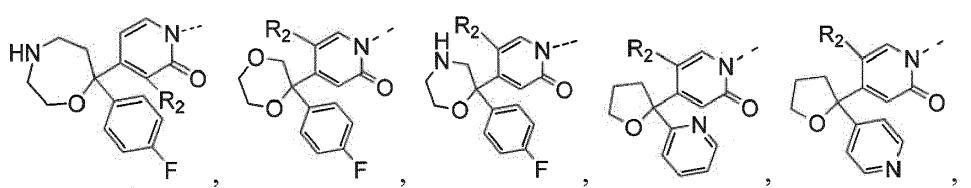
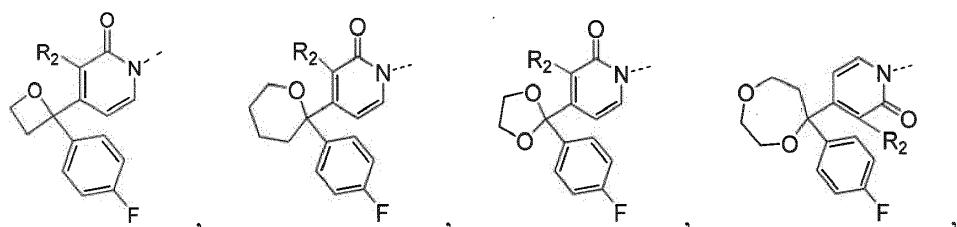
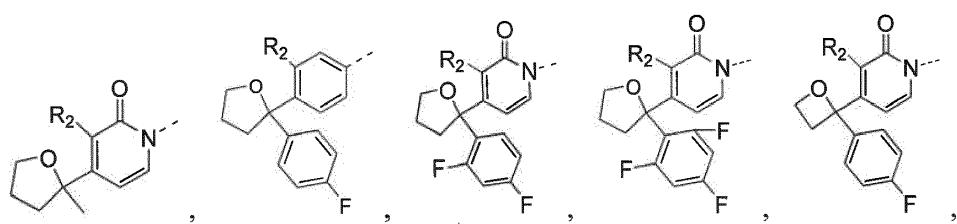
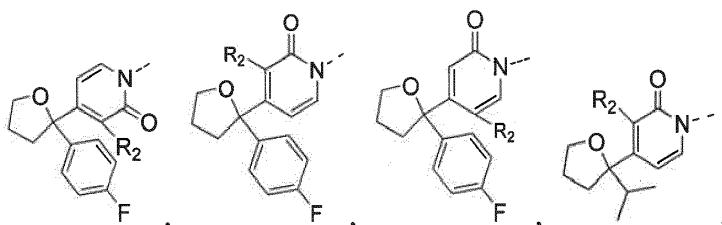


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

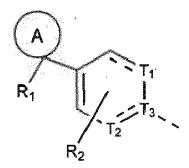


es

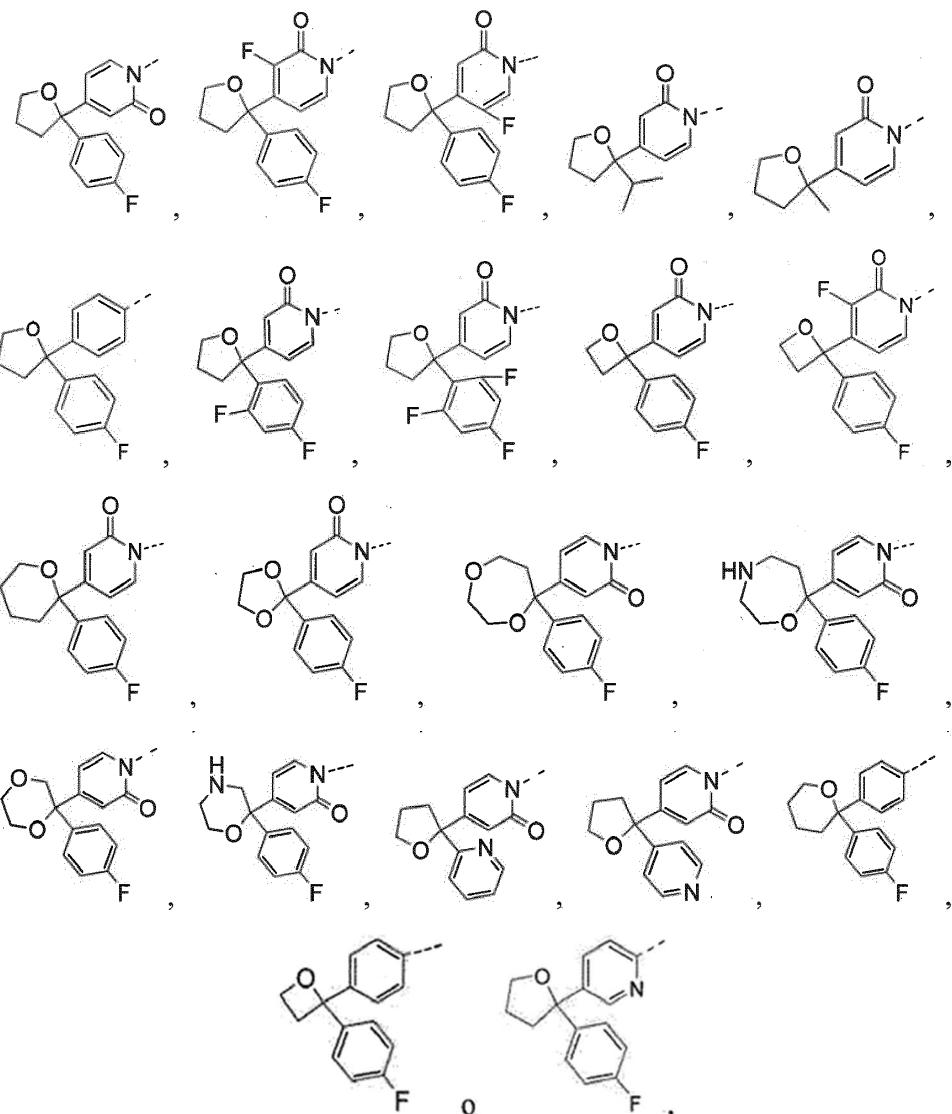


10 mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



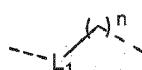
es



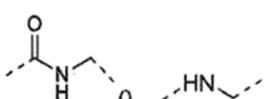
5

mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

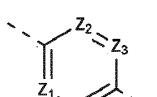


10 es -CH₂-, -NH-, -C(=O)-NH-,

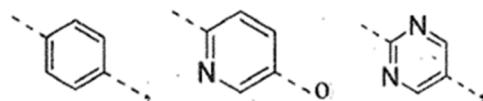


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural

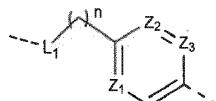


15 es

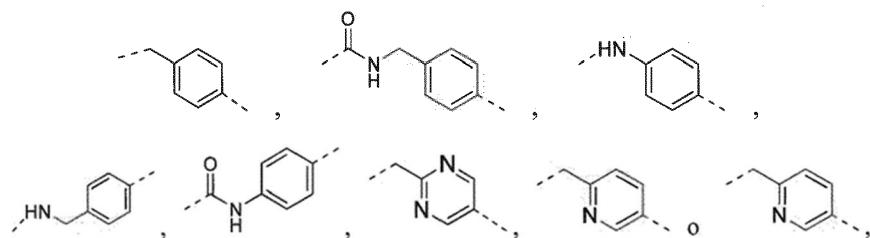


mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, la unidad estructural



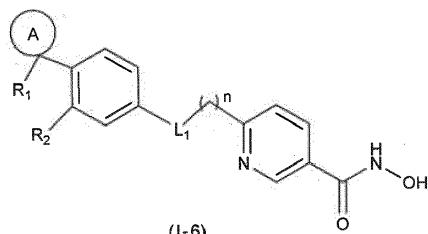
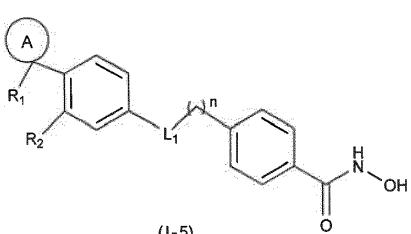
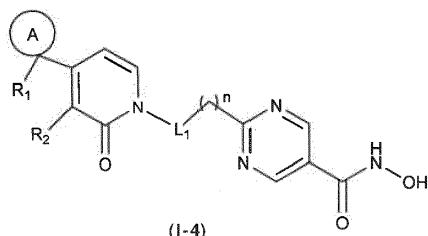
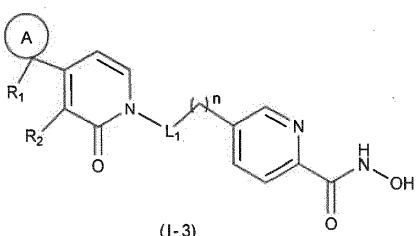
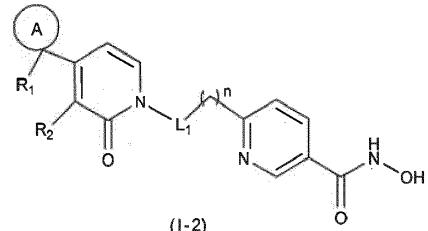
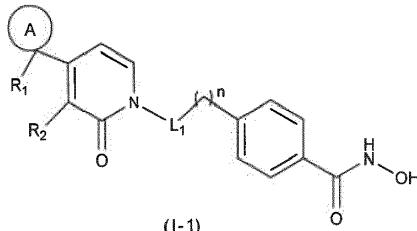
5 es



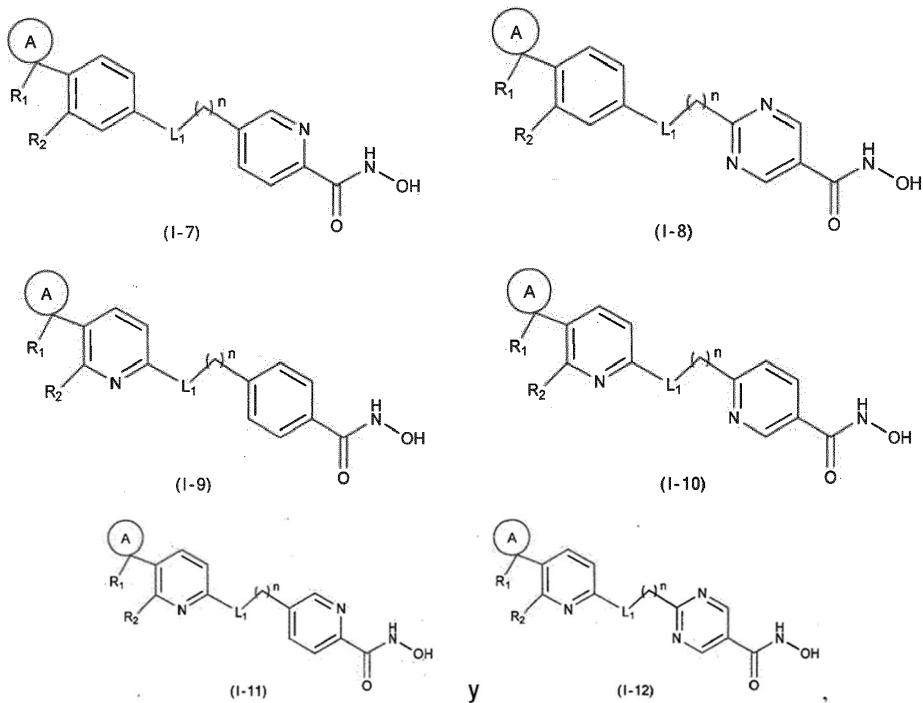
mientras que las otras variantes son como se definen en la presente invención.

Algunas de las realizaciones de la presente invención son combinaciones arbitrarias de cada una de las variantes 10 anteriores.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo se selecciona del grupo que consiste en

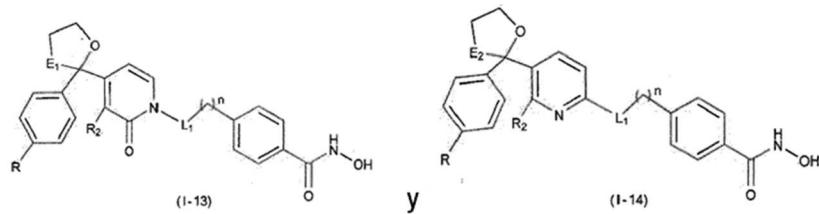


15



en donde, el anillo A, R₁, R₂, L₁ y n son como se definen en la presente invención.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo se selecciona del grupo que consiste en

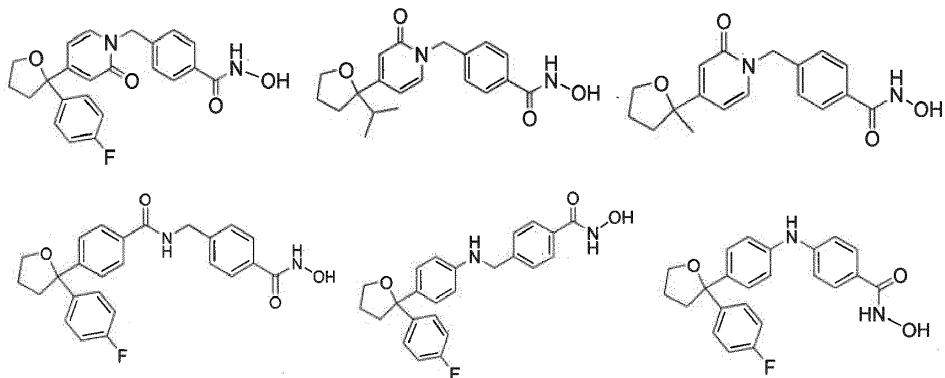


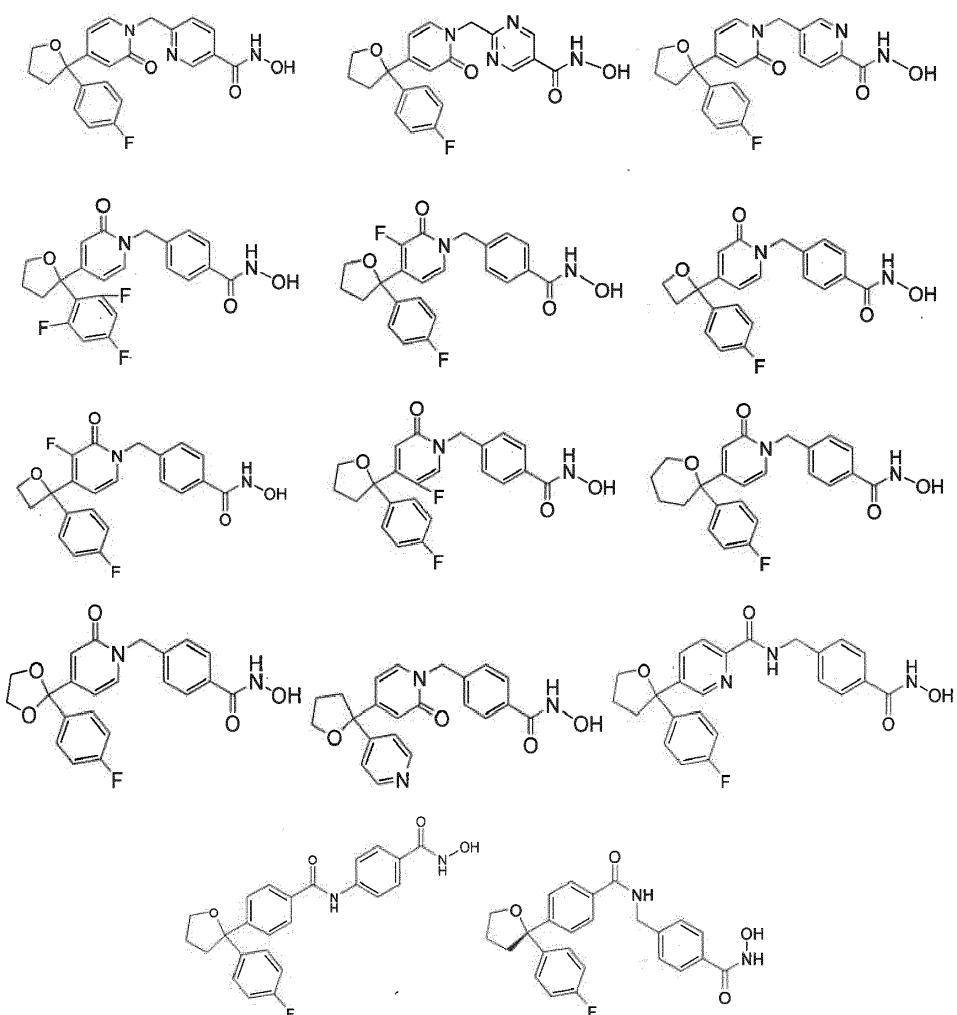
en donde,

cada uno de E₁, E₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-, -CH₂- y -CH₂-CH₂-;

- 10 R, R₂, L₁ y n son como se definen en la presente invención.

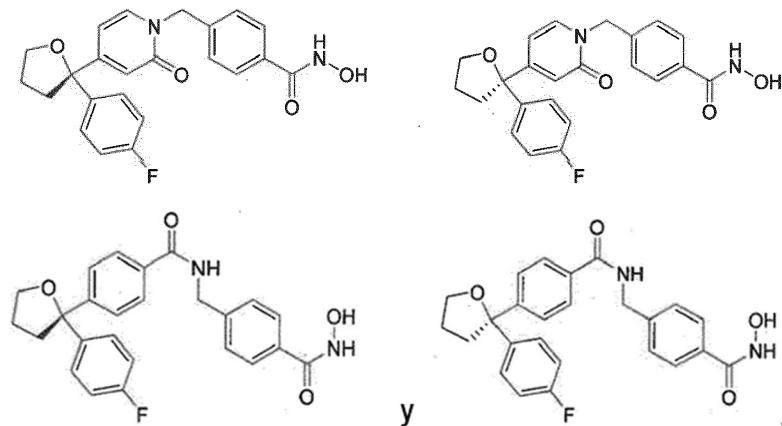
La presente invención también proporciona un compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona del grupo que consiste en





5

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable y su forma geométrica o estereoisómera específica se seleccionan del grupo que consiste en



10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de inhibición de HDAC6 que excluye el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.

15 La presente invención también proporciona la composición para uso en un método de inhibición de HDAC6 que excluye el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable o la composición es para uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

Efectos técnicos

Como un nuevo inhibidor selectivo de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), el compuesto de la presente invención tiene una notable actividad in vitro. Tiene un efecto inhibidor notable sobre la enzima HDAC6 mientras que un efecto inhibidor débil sobre HDAC1, lo que le confiere la propiedad de alta selectividad. Además, la administración conjunta con ixazomib aumentaría el efecto del tratamiento del mieloma múltiple y reduciría significativamente la toxicidad.

Definiciones y descripciones

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos, expresiones y las frases utilizadas en este documento tengan los siguientes significados. Un término, expresión o frase específica no debe considerarse indefinido o poco claro en ausencia de una definición particular, sino que debe entenderse en el sentido convencional. Cuando aparece un nombre comercial en este documento, se pretende hacer referencia a su correspondiente producto o ingrediente activo del mismo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en este documento en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son adecuados para usar en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance del juicio médico confiable, sin exceso de toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención que se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene un sustituyente específico de la presente invención con un ácido o base relativamente no tóxicos. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de base en una solución pura o en un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o sales similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una solución pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en la que el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno-sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y una sal de ácido orgánico, en el que el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico, y similares; y una sal de aminoácido (tal como arginina y similares), y una sal de un ácido orgánico tal como ácido glucurónico y similares (consúltense Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos y se pueden convertir en cualquier sal de adición de base o ácido.

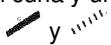
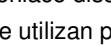
Preferiblemente, poniendo la sal en contacto con una base o un ácido de manera convencional, y luego separando el compuesto original, se regenera así la forma neutra del compuesto. La diferencia entre la forma original del compuesto y sus diversas sales radica en propiedades físicas específicas, tales como la diferente solubilidad en un disolvente polar.

La "sal farmacéuticamente aceptable" utilizada en el presente documento pertenece a un derivado del compuesto de la presente invención, en donde el compuesto original se modifica formando una sal con un ácido o una base. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, una sal de ácido inorgánico u orgánico de un resto básico tal como amina, una sal de metal alcalino o una sal orgánica de un resto ácido tal como ácido carboxílico y similares. La sal farmacéuticamente aceptable incluye sal no tóxica convencional o sal de amonio cuaternario del compuesto original, tal como una sal formada por un ácido inorgánico u orgánico no tóxico. La sal no tóxica convencional incluye, pero no se limita a, la sal derivada de un ácido inorgánico y un ácido orgánico, en donde el ácido inorgánico o el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptosa, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, hidroyoduro, hidroxilo, hidroxinaftaleno, ácido isetónico, ácido láctico, lactosa, ácido dodecilsulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, ácido poligalactanal, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido subacético, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, tanino, ácido tartárico y ácido p-toluenosulfónico.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede preparar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tal sal se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada o solvatada, incluida una forma hidratada. Generalmente, la forma solvatada es equivalente a la forma no solvatada, y ambas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) o un doble enlace. El racemato, el diastereoisómero, el isómero geométrico y el isómero individual están todos incluidos dentro del alcance de la presente invención.

10 A menos que se especifique lo contrario, un enlace en cuña y un enlace discontinuo () se utilizan para indicar la configuración absoluta de un centro estereogénico,  y  se utilizan para indicar la configuración relativa de un centro estereogénico. Cuando el compuesto descrito en este documento contiene un doble enlace olefínico u otros 15 centros asimétricos geométricos, los isómeros geométricos E y Z están incluidos a menos que se especifique lo contrario. Asimismo, todas las formas tautómeras están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

15 El compuesto de la presente invención puede presentarse en una forma geométrica o estereoisómera específica. La presente invención contempla todos estos compuestos, que incluyen los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (R) y (S), diastereoisómeros, (D)-isómero, (L)-isómero, y mezcla racémica y otras mezclas, por ejemplo, una mezcla enriquecida en enantiómero o diastereoisómero, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la presente invención. El sustituyente, tal como alquilo, puede tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Los isómeros ópticamente activos (R) y (S), o D y L, se pueden preparar usando síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de cierto compuesto de la presente invención, el enantiómero deseado puro se puede obtener mediante síntesis asimétrica o acción derivada del auxiliar quiral seguido de la separación de la mezcla diastereoisómera resultante y la escisión del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activos apropiados para formar una sal del 25 isómero diastereoisómero que luego se somete a resolución diastereoisómera a través del método convencional en la técnica para dar el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero generalmente se aíslan mediante cromatografía que utiliza una fase estacionaria quiral y, opcionalmente, se combina con un método de formación de un derivado químico (por ejemplo, un carbamato generado a partir de una amina).

30 El compuesto de la presente invención puede contener una proporción no natural de un isótopo atómico en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar radiactivamente con un isótopo radiactivo, tal como el tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención. "Opcional" u "Opcionalmente" se refieren al caso o situación que no es necesario que ocurra, y este término incluye la ocurrencia o la ausencia de ocurrencia del caso o la situación.

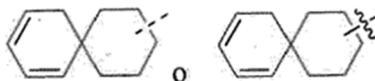
35 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos por un sustituyente, incluidas las variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo ceto (es decir, =O), significa que se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Las posiciones en un anillo aromático no pueden sustituirse por un grupo ceto. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido por un sustituyente o no, a 40 menos que se especifique lo contrario, la especie y el número de sustituyentes pueden ser arbitrarios siempre que se puedan conseguir químicamente.

45 Cuando cualquier variable (tal como R) aparece en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo se sustituye por 0-2 R, el grupo se puede sustituir opcionalmente por hasta dos R, en donde la definición de R en cada aparición es independiente. Además, solo se permite una combinación del sustituyente y/o variante del mismo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

50 Cuando el número del grupo de enlace es 0, por ejemplo -(CRR)₀-, esto significa que el grupo de enlace es un enlace simple.

55 Cuando una de las variantes es un enlace simple, esto significa que los dos grupos unidos por ella están directamente unidos, por ejemplo, la L en A-L-Z representa un enlace simple, la estructura real es A-Z.

50 Cuando un sustituyente está vacante, esto significa que el sustituyente no existe, por ejemplo, cuando X en A-X está vacante, su estructura real es entonces A. Cuando un enlace de un sustituyente se puede entrecruzar con dos átomos en un anillo, tal sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente enumerativo no indica por qué átomo está unido a un compuesto incluido en la fórmula química general pero no mencionado específicamente, dicho sustituyente puede estar enlazado por cualquiera de sus átomos. Se permite una combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos solo cuando dicha combinación puede dar como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, la unidad estructural



significa que puede estar sustituida en cualquier posición en ciclohexilo o ciclohexadieno.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hetero" representa un heteroátomo o un grupo con heteroátomos (p. ej., un grupo de átomos que contiene un heteroátomo), incluido el átomo excepto el carbono (C) y el hidrógeno (H) y el

5 grupo de átomos que contiene el heteroátomo anterior, por ejemplo, incluyendo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)2-, y el grupo que consiste en -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)2N(H)- y -S(=O)N(H)-.

A menos que se especifique lo contrario, el término "anillo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo o heteroarilo no sustituido. El llamado anillo incluye un solo anillo, un conjunto de anillos, un anillo en espiral, un anillo condensado o un anillo puenteado. El número de átomos en el anillo generalmente se define como el número de miembros del anillo, por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que de 5 a 7 átomos están dispuestos en un anillo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por lo tanto, un "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo; por otro lado, la expresión "anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero excluyendo fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillos que contiene al menos un anillo, en el que cada anillo cumple independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene un heteroátomo o un grupo con heteroátomos, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y puede contener un átomo de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionado independientemente de N, O y S, en donde cualquiera de los heterociclos anteriores puede condensarse con un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. El átomo de N podría no estar sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H). El heterociclo podría unirse a los grupos laterales de cualquier heteroátomo o átomo de C, formando una estructura estable. Si el compuesto es estable, el heterociclo descrito en este documento puede estar sustituido en los sitios C o N. El átomo de N en el heterociclo está opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número

20 total de átomos de S y O en el heterociclo es superior a 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de S y O en el heterociclo no pasa de 1. Como se usa en este documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo aromático heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros, incluye un átomo de C y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de N, O ó S. El átomo de N podría no estar sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H). El heteroátomo de N y S podría oxidarse opcionalmente (es decir, NO y S(O)p, p es

25 1 o 2). Vale la pena señalar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no debe ser superior a 1. Los anillos con puente también se incluyen en la definición de heterociclos. Un anillo con puente se forma cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de C o N no adyacentes. Los anillos con puente preferidos incluyen, pero no se limitan a, un átomo de C, dos átomos de C, un átomo de N, dos átomos de N y un grupo C-N. Vale la pena señalar que un puente siempre transfiere un anillo simple a un anillo triple. En un anillo con puente, un sustituyente en el anillo también podría estar en el puente.

30 Los ejemplos del compuesto heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzomercaptofuranilo, benzomercaptovenilo, benzoaxazolilo, benzoaxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromeno, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoindolnilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, hidroxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, 41 fenazina, fenotiazina, benzoantinilo, fenoloxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidinilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolnilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, pirido-imidazolilo, pirido-tiazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tian trenilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, 42 tienilo, tieno-oxazolilo, tieno-tiazolilo, tieno-imidazolilo, tienilo, triazinilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillos condensados y compuestos espiro.

45 A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o su subconcepto (por ej., alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal, ramificada o cíclica o cualquiera de sus combinaciones. Pueden ser completamente saturados (tales como alquilo), mono o poliinsaturados (tales como alquenilo, alquinilo o arilo), pueden ser monovalentes (tales como metilo), divalentes (tales como metileno) o multivalentes (tales como metenilo), también pueden incluir un grupo divalente o multivalente, tienen un número específico de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₂ indica de 1 a 12 átomos de carbono, C₁₋₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₃₋₁₂ se selecciona de C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). El término "hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo alifático y aromático. El

hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilo lineal y cíclico, incluye específicamente, pero no se limita a, alquilo, alquenilo y alquinilo. El hidrocarbilo aromático incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo aromático de 6 a 12 miembros tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir un grupo divalente o multivalente. Los ejemplos del grupo hidrocarbilo saturado incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopentilmetilo y el homólogo o isómero de n-amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y otros grupos atómicos. El hidrocarbilo insaturado tiene uno o más de un doble o triple enlace. Los ejemplos de alquilo insaturado incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y más homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o su subconcepto (tal como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado estable lineal, ramificado o ciclohidrocarbilo o cualquier combinación de los mismos, que tiene un número específico de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" solo o en combinación con otro término se refiere a un radical hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada o a una combinación de los mismos que tiene un número específico de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización específica, un heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o el grupo con heteroátomos puede ubicarse en cualquier posición interior de un heterohidrocarbilo, incluida la posición en la que el hidrocarbilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Pueden estar presentes hasta dos heteroátomos consecutivos, tal como en -CH₂-NH-OCH₃.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o sus subconceptos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquinilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, etc.) por sí solos o en combinación con otros términos se refieren a hidrocarbilo o "heterohidrocarbilo" ciclado. Además, para el heterohidrocarbilo y el heterociclohidrocarbilo (tales como heteroalquilo y heterocicloalquilo), el heteroátomo podría ubicarse en una posición diferente a la que el heterociclo está unido a la molécula. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-tiofen-2-ilo, tetrahidro-tiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, que puede ser monovalente (por ej., metilo), divalente (por ej., metileno) o multivalente (por ej., metenilo). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (tales como n-propilo e isopropilo), butilo (tales como n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (tales como n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere a un alquilo que tiene uno o más de un doble enlace carbono-carbono en cualquier posición, que puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos del "alquenilo" incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, m-butadienilo, m-pentadienilo, m-hexadienilo, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere a un alquilo que tiene uno o más de un triple enlace carbono-carbono en cualquier posición, que puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos del "alquinilo" incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, etc.

A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, y cualquier átomo de carbono está saturado, puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornanilo, [2.2.2]biciclooctano, [4.4.0]biciclooctanilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquenilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, el hidrocarbilo contiene uno o más dobles enlaces C-C en cualquier posición del anillo, puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos del cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo y ciclohexenilo, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquinilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, el hidrocarbilo contiene uno o más enlaces triples C-C en cualquier posición del anillo, puede ser monovalente, divalente o multivalente.

A menos que se especifique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo de (C₁-C₄)" incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentaclorometilo.

"Alcoxi" representa el grupo alquilo anterior que tiene un número específico de átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno y, a menos que se especifique lo contrario, alcoxi de C₁-6 incluye grupos alcoxi de C₁, C₂, C₃, C₄,

C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi y s-pentiloxi.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático poliinsaturado, puede ser monovalente, divalente o multivalente, puede ser un único anillo o un anillo múltiple (p. ej., de uno a tres anillos; en donde al menos un anillo es aromático), que están condensados o conectados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a un arilo (o anillo) que contiene de uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo ilustrativo, el heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Un heteroarilo puede unirse a la parte restante de una molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, feniloxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilbenzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo.

A menos que se especifique lo contrario, cuando se combina con otro término (tal como ariloxi, ariltio, arilalquilo), el arilo incluye el anillo arilo y heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "aralquilo" incluye el grupo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.) en el que un arilo está unido a un alquilo, incluido un alquilo en el que el átomo de carbono (p. ej., metileno) ha sido reemplazado por un átomo tal como oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloxi, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser reemplazado por otro grupo funcional o átomo a través de una reacción de sustitución (tal como una reacción de sustitución por afinidad). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupo sulfonato, tales como mesilato, tosilato, p-bromobencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxi" o "grupo protector de tio". La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en el nitrógeno de un resto amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, tal como alcanoilo (por ej., acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); arilmethoxycarbonilo tales como bencilmethoxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc); arilmethilo tales como bencilo(Bn), tritilo(Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)methilo; sililo tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS) y similares. La expresión "grupo protector de hidroxi" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria del resto hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a: alquilo tales como metilo, etilo y terc-butilo; acilo tal como alcanoilo (por ej., acetilo); arilmethilo tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmethilo (Fm) y difenilmethilo (benzhidrilo, DPM); sililo tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butil dimetil sililo (TBS) y similares.

El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante diversos métodos de síntesis conocidos por el experto en la materia, incluidas las realizaciones siguientes, sus combinaciones con otros métodos de síntesis química y alternativas equivalentes conocidas por el experto en la materia. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, las realizaciones de la presente invención.

Los disolventes usados en la presente invención están disponibles comercialmente. La presente invención emplea las siguientes abreviaturas: aq representa agua; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC representa hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq representa equivalente o equivalencia; CDI representa carbonil-diimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropil; DMF representa N,N-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa bencilmethoxycarbonilo, que es un grupo protector de amino; BOC representa terc-butilcarbonilo, que es un grupo protector de amino; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; rt representa la temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-terc-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa cloruro de tionilo; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido p-toluenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(bencenosulfonil)-benzulfamida; NCS representa 1-cloropirrolidina-2,5-diona; n-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH representa 2-propanol; pf representa punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio; EA representa acetato de etilo; DPPF representa 1,1'-bisdifenil-fosfinoferroceno; Et representa etilo; Me representa metilo; DCM representa diclorometano; TMSCHN₂ representa diazometano trimetilsililado; DCE representa dicloroetano; BSA representa albúmina de suero bovino; TCEP representa tris(2-carboxietil)fosfina; BH₃-Me₂S representa borano-sulfuro de metilo; Pd(OAc)₂ representa acetato de paladio; DPPP representa 1,3-bis(difenilfosfino)propano; TEA representa trietilamina; TMSCl representa trimetilclorosilano; EDCI representa hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida; Et₃N representa trietilamina; Mel representa yoduro de metilo; KHMDS representa hexametildisilazida de potasio; n-BuLi representa n-butil-litio; Pd₂(dba)₃ representa tris(dibencilidenacetona)dipaladio; t-BuXPhOS representa el enlace 2-di-

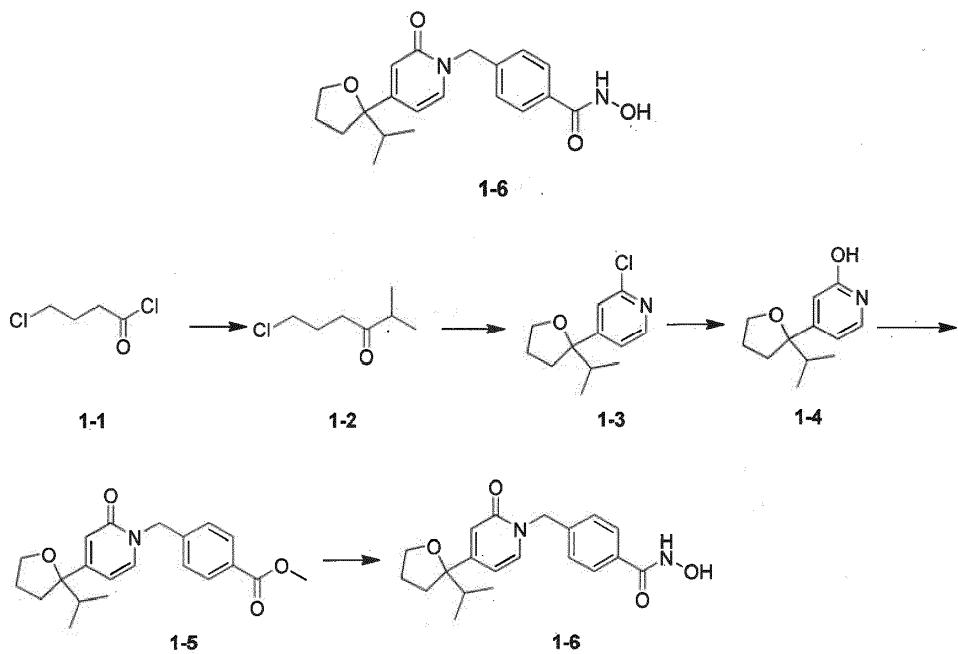
terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilo; DIEA representa N,N-diisopropiletilamina.

Los compuestos se nombran manualmente o mediante el software ChemDraw®, los compuestos comercialmente disponibles usan sus nombres de directorio de los proveedores.

Descripción detallada de la realización preferida

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero la presente invención no se limita a ellos. La presente invención se ha descrito en detalle en el presente documento, en el que se han revelado sus realizaciones específicas, y para el experto en la materia es obvio que se pueden realizar varias modificaciones a las realizaciones de la presente invención dentro del alcance de las reivindicaciones.

Realización 1



10 Etapa 1: Se añadió el compuesto 1-1 (11,30 g, 80,14 mmoles) a THF anhídrico (120,00 mL), luego se añadió gota a gota iPrMgCl (2 M, 40,07 mL) a -78 °C y se agitó a 15 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Cuando se completó la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL), luego, después de la extracción y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 1-2. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,59~2,66 (m, 3 H), 2,02~2,07 (m, 2 H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

15 Etapa 2: Se añadieron el compuesto 1-2 (3,70 g, 24,89 mmoles) y 2-cloro-4-bromopiridina (4,79 g, 24,89 mmoles) a THF anhídrico (50,00 mL), luego se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 9,96 mL) a -78 °C, y se agitó a 20 °C durante 18 horas bajo protección con nitrógeno. Despues de la finalización de la reacción se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de extracción y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 1-3. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,15~7,19 (m, 1 H), 3,92~3,98 (m, 1 H), 3,75 ~ 3,81 (m, 1 H), 2,08~2,17 (m, 2 H), 1,89~2,01 (m, 2 H), 1,60~1,72 (m, 2 H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

20 Etapa 3: Se añadieron el compuesto 1-3 (1,60 g, 7,09 mmoles) y KOH (795,64 mg, 14,18 mmoles) al disolvente mixto dioxano (15,00 mL)/H₂O (5,00 mL), luego Pd₂(dba)₃ (324,62 mg, 354,50 µmoles) y t-BuXPhOS (301,07 mg, 709,00 µmoles) y se agitaron a 115 °C durante 18 horas bajo protección con nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, el extracto se secó con salmuera y se anhídrico y luego se concentró para dar el compuesto 1-4. **MS ESI**, valor calculado para C₁₂H₁₆ClNO [M + H]⁺ 208, valor medido 208.

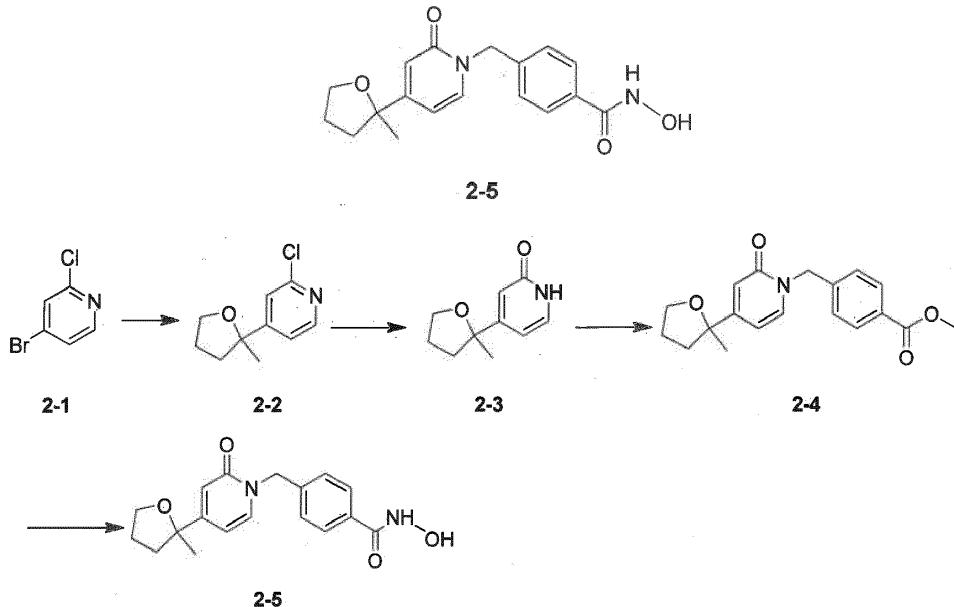
25 Etapa 4: Se añadió el compuesto 1-4 (200,00 mg, 964,92 µmoles) a DMF anhídrico (50,00 mL), luego se agregó NaH (60%, 57,90 mg, 1,45 mmoles) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, luego se agregó 4-bromometilbenzoato de metilo (221,04 mg, 964,92 µmoles) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 mL de agua y el residuo se filtró, se secó y luego se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto 1-5. **MS ESI**, valor calculado para C₂₁H₂₅NO₄ [M + H]⁺ 356, valor medido 356.

30 Etapa 5: Se añadió el compuesto 1-5 (100 mg, 281,35 µmoles) al disolvente mixto DCM/H₂O (15,00 mL), luego se añadió NaOH 2 M (2 mL) a 0 °C, seguido de la adición de NH₂OH al 50% (2 mL) y luego se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se usó HPLC preparativa para la separación para dar el compuesto objetivo 1-6. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ

35

7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 6,8 Hz y 0,8 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,91~3,97 (m, 1 H), 3,79 ~ 3,84 (m, 1 H), 2,10~2,19 (m, 3 H), 2,01 ~2,05 (m, 1 H), 1,79~1,94 (m, 1 H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,83 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_4$ [M + H]⁺ 357, valor medido 357.

5 **Realización 2**



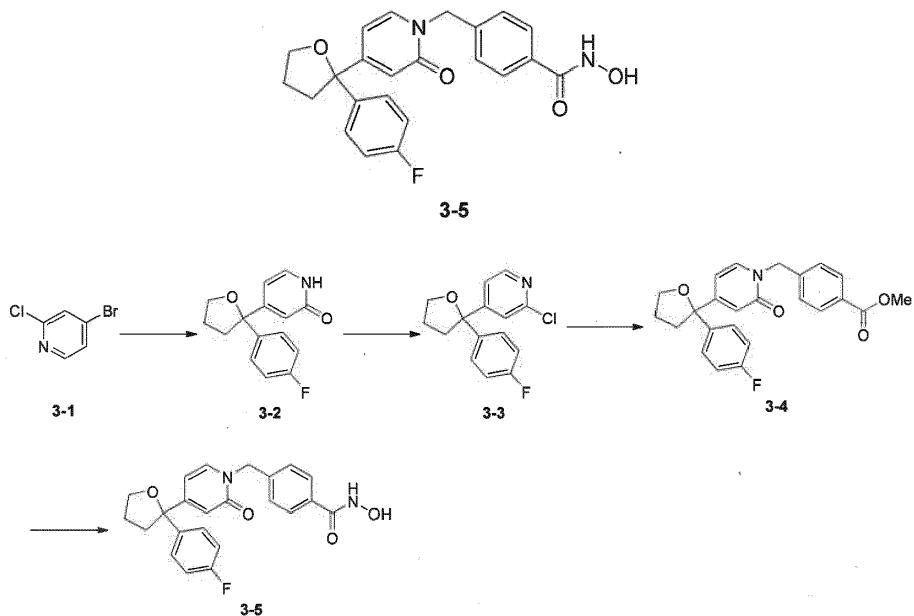
10 Etapa 1: A -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota N-butil-litio (2,5 M, 24,94 mL, 1,20 eq) al compuesto **2-1** (10,00 g, 51,96 mmoles, 1,00 eq) y 5-cloropentan-2-ona (6,27 g, 51,96 mmoles, 1,00 eq) en tetrahidrofuran (100,00 mL), y luego se agitó a -78~15 °C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego, la solución de reacción se concentró y se dispersó en agua (100 mL) y EtOAc (100 mL), después de la extracción, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (100 mL*3), se secó mediante Na_2SO_4 , se concentró y luego se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **2-2**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{10}H_{12}ClNO$ [M + H]⁺ 198, valor medido 198.

15 Etapa 2: Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (1,39 g, 1,52 mmoles, 0,10 eq) y t-BuXPhOS (1,29 g, 3,04 mmoles, 0,20 eq) al compuesto **2-2** (3,00 g, 15,18 mmoles, 1,00 eq) e hidróxido de potasio (1,28 g, 22,77 mmoles, 1,50 eq) en solución de dioxano (15,00 mL) y agua (3,00 mL). Despues de 3 desplazamientos con nitrógeno, la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró por succión y se añadió a agua, luego se extrajo con diclorometano:metanol (10:1, 20 mL *3), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice para dar el compuesto **2-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{10}H_{13}NO$ [M + H]⁺ 180, valor medido 180.

25 Etapa 3: Se desplazó con nitrógeno 3 veces el compuesto **2-3** (230,00 mg, 1,28 mmoles, 1,00 eq), 4-(bromometil)benzoato de metilo (293,97 mg, 1,28 mmoles, 1,00 eq), carbonato de bario (627,21 mg, 1,93 mmoles, 1,50 eq) y yoduro de potasio (10,65 mg, 64,17 μ moles, 0,05 eq) en tetrahidrofuran (20,00 mL) y luego se agitó a 66 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y luego se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto **2-4**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$ [M + H]⁺ 328, valor medido 328.

30 Etapa 4: A 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (2 M, 2,29 mL, 5,00 eq) al compuesto **2-4** (300,00 mg, 916,39 μ moles, 1,00 eq) en metanol (15,00 mL). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en agua (15 mL), se extrajo con diclorometano:metanol (10:1, 15 mL * 3) y se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración, finalmente se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **2-5**. **1H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (d, J = 6,0, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,32 (s, 4H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_4$ [M + H]⁺ 329, valor medido 329.

Realización 3



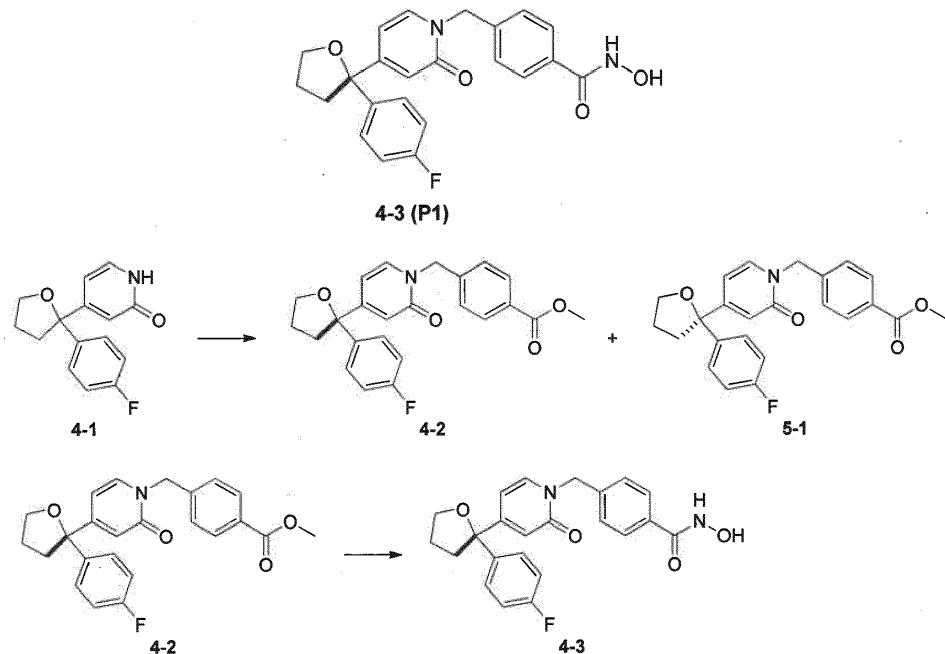
Etapa 1: A una temperatura de -65 °C a 75 °C, se añadió gota a gota N-butil-litio en solución de ciclohexano (2,5 M, 49,89 mL, 1,20 eq) a 4-bromo-2-cloropiridina (20,00 g, 103,93 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (30,00 mL) y luego se agitó de -65 °C a 75 °C durante 1 hora, luego se añadió al sistema de reacción el compuesto 3-1 (20,85 g, 103,93 mmoles, 17,09 mL, 1,00 eq) en solución de tolueno (100,00 mL), la temperatura se elevó a 25 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, luego se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, seguido de filtración y concentración. Después de concentrar, la solución se purificó en una columna de gel de sílice para dar el compuesto 3-2. **1H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₁₅H₁₃ClFNO [M + H]⁺ 278, valor medido 278.

Etapa 2: La temperatura de la mezcla de reacción formada por el compuesto 3-2 (8,50 g, 30,61 mmoles, 1,00 eq), hidróxido de potasio (3,44 g, 61,22 mmoles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5,61 g, 6,12 mmoles, 0,20 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-trisopropilbifenilo (2,60 g, 6,12 mmoles, 0,20 eq) en dioxano (2,00 mL) y agua (1,00 mL) se elevó a 100°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido 1 M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 7, luego se añadió agua, se usó EtOAc para la extracción y luego la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Luego, la mezcla se purificó en suspensión (打浆纯化) para dar el compuesto 3-3. **1H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,84 (brs, 1H), 7,40 (dd, J = 5,3,8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,29 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 2,48 (t, J = 72 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,25 (dd, J = 6,9, 9,5 Hz, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₁₅H₁₄FNO₂ [M + H]⁺ 260, valor medido 260.

Etapa 3: A 0-5 °C, se añadió hidruro de sodio (1,08 g, 27,00 mmoles, pureza 60%, 1,00 eq) al compuesto 3-3 (7,00 g, 27,00 mmoles, 1,00 eq) en solución de N, N-dimetilformamida (70,00 mL) y se agitó a 0-5 °C durante 10 min. Luego, se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (6,18 g, 27,00 mmoles, 1,00 eq) en N,N-dimetilformamida (20,00 mL) al sistema de reacción y se agitó a 10-25 °C durante 2 min. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y luego se concentró. Después de la concentración, se obtuvo el compuesto 3-4 y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Se agregaron una solución de hidróxido de sodio (2 M, 27,00 mL, 2,00 eq) y una solución de oxiamoníaco (1,00 mL, pureza 50%) a la mezcla del compuesto 3-4 (11,00 g, 27,00 mmoles, 1,00 eq), solución de oxiamoníaco (10,00 mL, pureza 50%), metanol (20,00 mL) y diclorometano (10,00 mL), la temperatura se elevó a 40-50 °C y se agitó durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 7 y luego se extrajo con diclorometano. Después de la concentración, se usó HPLC preparativa de fase inversa para la purificación para dar el compuesto 3-5. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 3H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 6,29 - 6,22 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₄ [M + H]⁺ 409, valor medido 409.

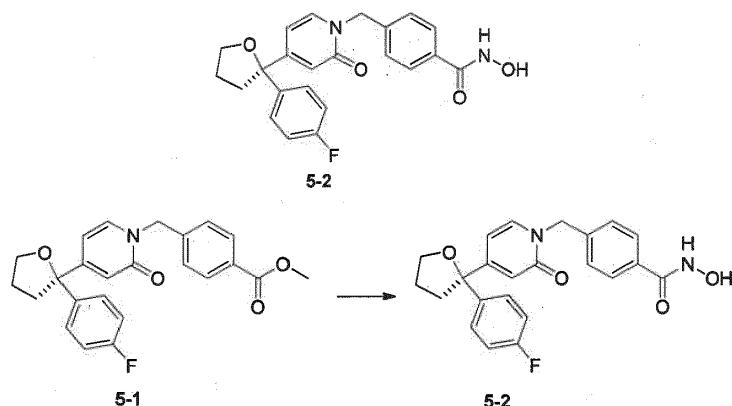
Realización 4



Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (347,13 mg, 8,69 mmoles, pureza 60%) al compuesto **4-1** (1,50 g, 5,79 mmoles) en solución de dimetilformamida (20,00 mL) y se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (1,99 g, 8,69 mmoles), se elevó la temperatura a la ambiente y se agitó durante 2 horas. A 0 °C, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (15 mL) y se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con EtOAc (20 mL *4). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (20 mL *2) y salmuera saturada (20 mL *1), luego se secó y concentró, se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1, 1:1 a 0/1) para dar el producto bruto. La mezcla de producto bruto fue resuelta quiralmente (tipo de columna quiral: OJ (250 mm *30 mm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂, B: dietilamina 0,05%/EtOH, EtOH (dietilamina 0,05%) con fluido supercrítico CO₂ del 5% al 40%, caudal 60 mL/min), después de la resolución se obtuvieron el compuesto **4-2** y el compuesto **5-1**, los tiempos de retención fueron 2,226 min y 2,835 min respectivamente. El compuesto **4-2** tiene como ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₄H₂₂FNO₄ [M + H]⁺ 407,43, valor medido 408,1.

Etapa 2: Se añadieron hidróxido de sodio (103,20 mg, 2,58 mmoles) e hidroxilamina (5,00 mL, solución al 50%) al compuesto **4-2** (700,00 mg, 1,72 mmoles) en solución de metanol (5,00 mL), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la concentración, se añadió ácido clorhídrico diluido (1 M) para ajustar el pH a 7, luego se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (FA 0,225%) para dar el compuesto **4-3**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11,49 - 10,50 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₃H₂₁N₂O₄F [M + H]⁺ 408,42, valor medido 408,9.

Realización 5

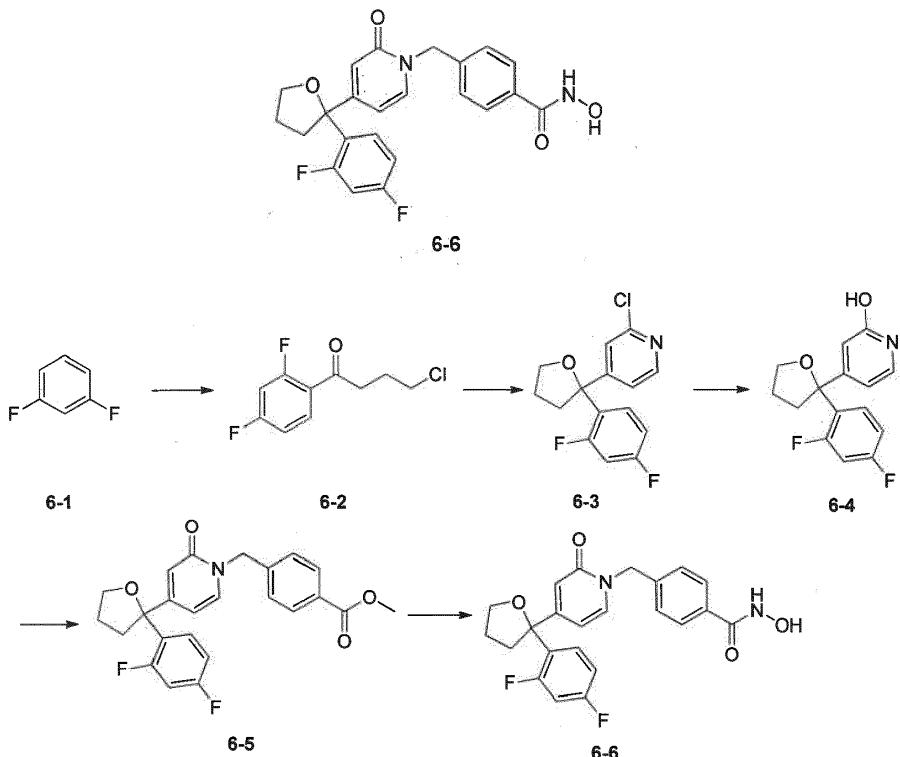


Etapa 1: Se añadieron hidróxido de sodio (132,60 mg, 3,32 mmoles) e hidroxilamina (5,00 mL, solución al 50%) al compuesto **5-1** (900,00 mg, 2,21 mmoles) en solución de metanol (5,00 mL), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y se añadió ácido clorhídrico diluido (1 M) para ajustar el pH a 7, luego se extrajo con EtOAc (50 mL*4), las fases orgánicas se combinaron y se concentró, luego se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (FA 0,225%) para dar el compuesto **5-2**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO- δ) δ 12,07 - 10,09 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,09 - 3,74 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{21}N_2O_4F$ [M + H]⁺ 408,42, valor medido 408,8.

5

Realización 6

10



Etapa 1: A 5 °C, se añadió cloruro de 4-clorobutilo (500,00 mg, 3,55 mmoles, 396,83 μ L, 0,50 eq) a la mezcla del compuesto **6-1** (809,15 mg, 7,09 mmoles, 697,54 μ L, 1,00 eq) y alcloro (633,60 mg, 4,75 mmoles, 259,67 μ L, 0,67 eq), luego se agitó a 25 °C durante 3 horas, la mezcla de reacción se agregó a agua con hielo, luego se agitó y se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **6-2**. El líquido se usó directamente en la siguiente reacción.

15

20

25

30

35

Etapa 2: A -68 °C, se añadió una solución de N-butil-litio en ciclohexano (2,5 M, 1,21 mL, 1,10 eq) a 4-bromo-2-cloropridina (527,29 mg, 2,74 mmoles, 1,00 eq) en solución de tolueno (5,00 mL), y se agitó a -68 °C durante 10 min, se añadió el compuesto **6-2** (600,00 mg, 2,74 mmoles, 1,00 eq) en una solución de tolueno (5,00 mL) al sistema de reacción y se agitó a -68 °C durante 1 hora y luego a 25 °C durante 14 horas. Se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio y agua, se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y luego se concentró. Despues de la concentración se usó una placa de TLC para la purificación y dio el compuesto **6-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{15}H_{12}F_2ONCl$ [M + H]⁺ 296; valor medido 296.

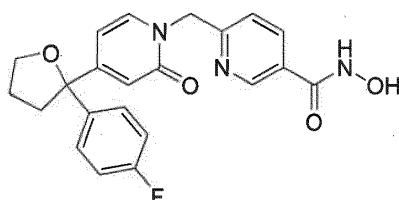
Etapa 3: Se añadieron hidróxido de potasio (33,02 mg, 588,42 μ moles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (26,94 mg, 29,42 μ moles, 0,10 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-trisopropilbifenilo (12,49 mg, 29,42 μ moles, 0,10 eq) al compuesto **6-3** (87,00 mg, 294,21 μ moles, 1,00 eq) en solución de dioxano (2,00 mL) y agua (1,00 mL), luego se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, luego la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró y concentró. Despues de la concentración, se usó una placa de TLC para la purificación para dar el compuesto **6-4**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{15}H_{13}F_2O_2N$ [M + H]⁺ 278, valor medido 278.

Etapa 4: A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (17,31 mg, 432,80 μ moles, pureza 60%, 2,00 eq) al compuesto **6-4** (60,00 mg, 216,40 μ moles, 1,00 eq) en solución de N, N-dimetilformamida (1,00 mL), luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (49,57 mg, 216,40 μ moles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (1,00 mL) al sistema de reacción, luego se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, luego la mezcla se extrajo con EtOAc,

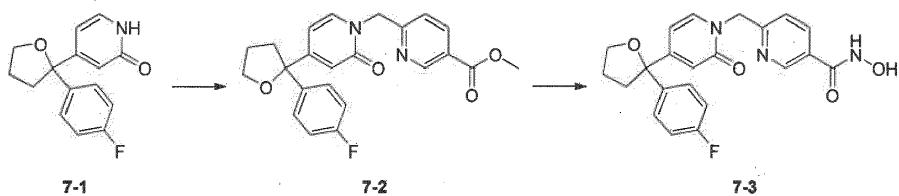
se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró y concentró. Después de la concentración, se usó una placa de TLC para la purificación para dar el compuesto **6-5. MS ESI**, valor calculado para $C_{24}H_{21}NO_4F_2$ $[M + H]^+$ 426, valor medido 426.

5 Etapa 5: Se añadieron una solución de hidróxido de sodio (6 M, 50,00 μ L, 3,99 eq) y una solución de hidroxilamina (1,00 mL, solución al 50%) al compuesto **6-5** (32,00 mg, 75,22 μ moles, 1,00 eq) en metanol (2,00 mL), luego se agitó a 25 °C durante 17 horas. Después de la concentración de la mezcla de reacción, la mezcla se purificó mediante una columna de fase inversa para dar el compuesto **6-6**. **1H-RMN** (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,89 - 2,08 (m, 2 H), 2,48 - 2,74 (m, 2 H), 3,93 - 4,11 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,46 (dd, J = 7,09, 1,82 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,88 - 7,03 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,16 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,75 (m, 1H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{20}N_2O_4F_2$ [M + H]⁺ 427, valor medido 427.

Realización 7



7-3



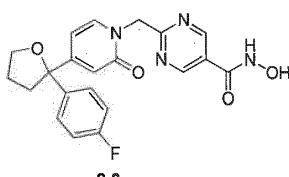
7-3

15 Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (21,60 mg, 539,98 µmoles, pureza 60%) al compuesto **7-1** (70,00 mg, 269,99 µmoles) en una solución de dimetilformamida (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se añadió 6-bromometil-3-metilformiato-piridina (124,23 mg, 539,98 µmoles) a la mezcla, luego se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La temperatura se elevó a rt y se mantuvo la agitación durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (1 mL) y agua (15 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL *4). Las fases orgánicas se combinaron y lavó con agua (10 mL *3) y salmuera saturada (10 mL), luego se secó, filtró y concentró. La separación con placa (PE/EA = 1/1) dio el compuesto **7-2**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ [M + H]⁺ 409, valor medido 409.

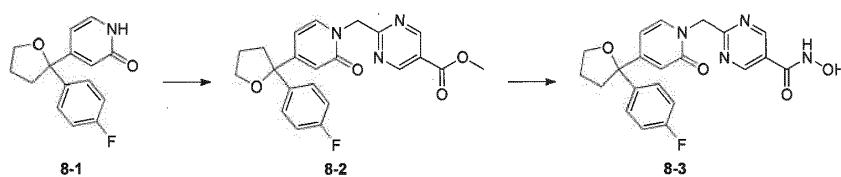
20 Etapa 2: Se añadieron hidroxilamina (1,00 mL, solución al 50%) e hidróxido de sodio NaOH (6,44 mg, 161,11 µmoles) al compuesto **7-2** (70,00 mg, 161,11 µmoles) en solución de metanol (5,00 mL), luego se agitó a rt durante 30 min. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico diluido (1 M) para ajustar el pH a 7, seguido de purificación para dar el compuesto **7-3**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₂H₂₀FN₃O₄ [M + H]⁺ 410, valor medido 410.

25

Realización 8



8-3



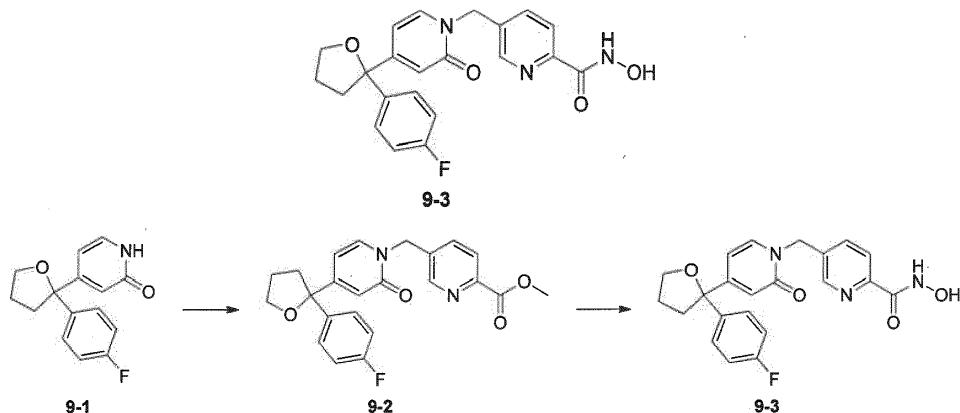
8-5

30 Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (21,60 mg, 539,98 µmoles, pureza 60%) al compuesto **8-1** (70,00 mg, 269,99 µmoles) en solución de dimetilformamida (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó 2-bromometil-5-metilformiato-pirimidina (132,33 mg, 539,98 µmoles) y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 30 min,

5 se elevó la temperatura a rt y se mantuvo agitando durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (1 mL), se agregó agua (15 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL*4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 mL *3) y salmuera saturada (10 mL), y se secó, filtró y concentró, luego se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (PE/EA = 1/1) para dar el compuesto **8-2**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{20}FN_3O_4 [M + H]^+$ 424, valor medido 424.

10 Etapa 2: Se añadieron hidroxilamina (1,00 mL, solución al 50%) e hidróxido de sodio NaOH (6,43 mg, 160,72 µmoles) al compuesto **8-2** (70,00 mg, 160,72 µmoles) en solución de metanol (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7, luego se purificó para dar el compuesto **8-3**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{21}H_{19}FN_4O_4 [M + H]^+$ 411, valor medido 411.

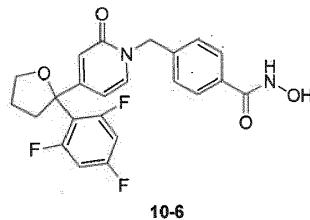
Realización 9

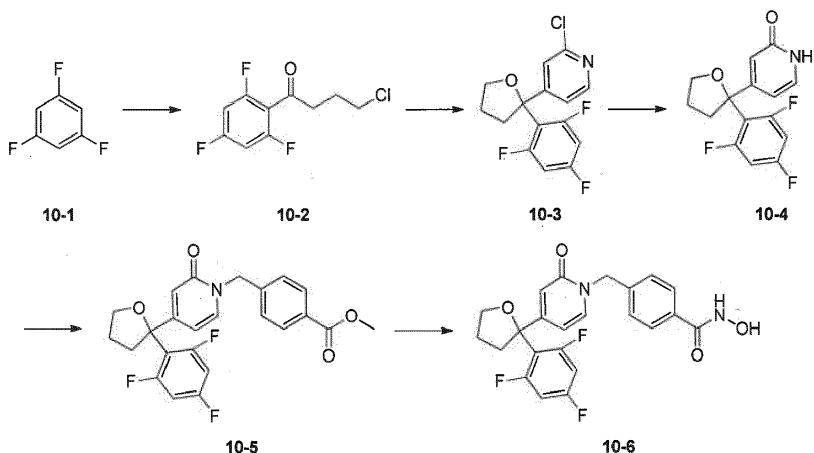


15 Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (21,60 mg, 539,98 µmoles, pureza 60%) al compuesto **9-1** (70,00 mg, 269,99 µmoles) en solución de dimetilformamida (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se añadió 2-metilformato-5-bromometilpiridina (124,23 mg, 539,98 µmoles) y se continuó agitando a 0 °C durante 30 min, la temperatura se elevó a rt y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (1 mL*1), se añadió agua (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (10 mL *3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL x 2) y salmuera saturada (10 mL), luego se secó, filtró y concentró, seguido de purificación con TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para dar el compuesto **9-2**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O_4 [M + H]^+$ 409, valor medido 409.

20 Etapa 2: Se añadieron hidroxilamina (1,00 mL, solución al 50%) e hidróxido de sodio NaOH (3,06 mg, 76,39 µmoles) al compuesto **9-2** (50,00 mg, producto bruto) en solución de metanol (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7, luego se purificó para dar el compuesto **9-3**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,01 - 3,81 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{20}FN_3O_4 [M + H]^+$ 410, valor medido 410.

Realización 10





Etapa 1: Se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (2,50 g, 17,73 mmoles, 1,98 mL, 1,00 eq) a la mezcla del compuesto **10-1**(4,68 g, 35,46 mmoles, 3,66 mL, 2,00 eq) y alcloro (3,14 g, 23,58 mmoles, 1,29 mL, 1,33 eq), luego se agitó a 30 °C durante 6 horas, la mezcla de reacción se agregó a agua con hielo, luego se agitó y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró, luego se purificó en una columna de gel de sílice para dar el compuesto **10-2**. Este líquido se usó directamente en la siguiente reacción.

5 Etapa 2: A -68 °C, se añadió N-butil-litio en solución de ciclohexano (2,5 M, 1,12 mL, 1,10 eq) a 4-bromo-2-cloropridina (488,80 mg, 2,54 mmoles, 1,00 eq) en solución de tolueno (3,00 mL), luego se añadió al sistema de reacción una solución del compuesto **10-2** (600,00 mg, 2,54 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (1,00 mL), se elevó la temperatura a

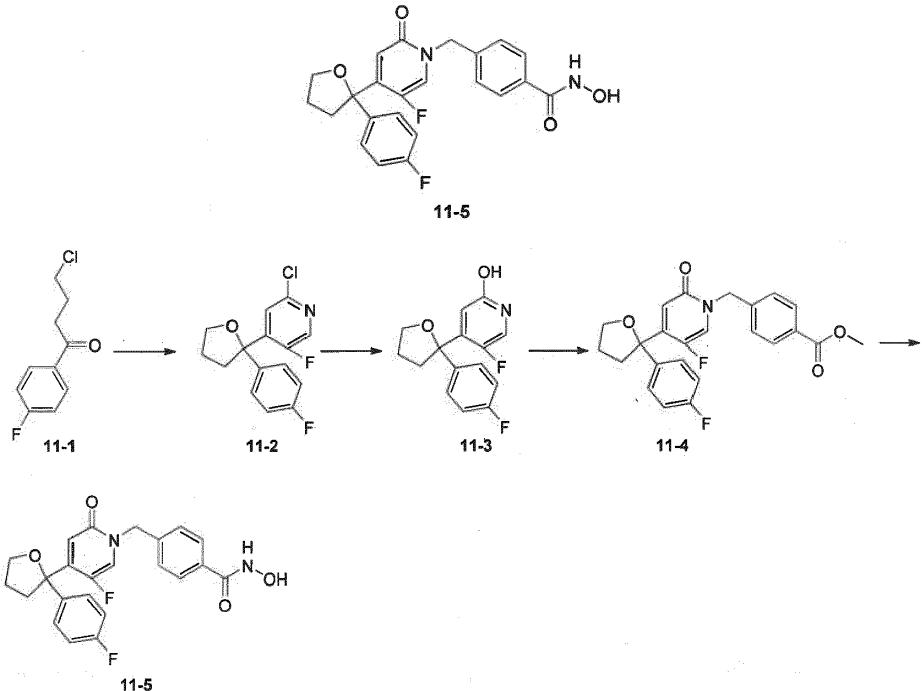
10 25 °C y se agitó durante 6 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, luego la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró. Despues de la concentración, la mezcla se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto **10-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{15}H_{11}F_3ONCl$ $[M+H]^+$ 314, valor medido 314.

15 Etapa 3: Hidróxido de potasio (146,67 mg, 2,61 mmoles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (119,96 mg, 131,00 µmoles, 0,10 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (55,50 mg, 130,70 µmoles, 0,10 eq) se añadieron al compuesto **10-3** (410,00 mg, 1,31 mmoles, 1,00 eq) en solución de dioxano (5,00 mL) y agua (1,00 mL), luego se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio y agua, luego la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, luego se filtró y se concentró. Despues de la concentración, la mezcla se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **10-4**.

20 Etapa 4: La temperatura de una solución del compuesto **10-4** (100,00 mg, 338,68 µmoles, 1,00 eq), 4-bromometilbenzoato de metilo (155,16 mg, 677,36 µmoles, 2,00 eq) y carbonato de bario (220,70 mg, 677,37 µmoles, 2,00 eq) en acetonitrilo (2,00 mL) se elevó a 80 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Despues, se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, seguido de concentración. Despues de la concentración, la mezcla se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para dar el compuesto **10-5**.

25 Etapa 5: Se añadieron hidróxido de sodio (3,61 mg, 90,21 µmoles, 1,00 eq) y una solución de hidroxilamina (1,00 mL, pureza 50%) al compuesto **10-5** (40,00 mg, 90,21 µmoles, 1,00 eq) en solución de metanol (2,00 mL), luego se agitó a 25 °C durante 17 horas. Despues de concentrar la mezcla de reacción, se purificó mediante una columna preparativa de fase inversa para dar el compuesto **10-6**. **1H-RMN** (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,75 - 2,11 (m, 2 H), 2,53 - 2,84 (m, 2 H), 3,90 - 4,20 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,79 - 6,88 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,97 (dd, J = 5,40, 1,25 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 8,05 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), **MS ESI** valor calculado para $C_{23}H_{19}N_2O_4F_3$ $[M + H]^+$ 445, valor medido 445.

Realización 11



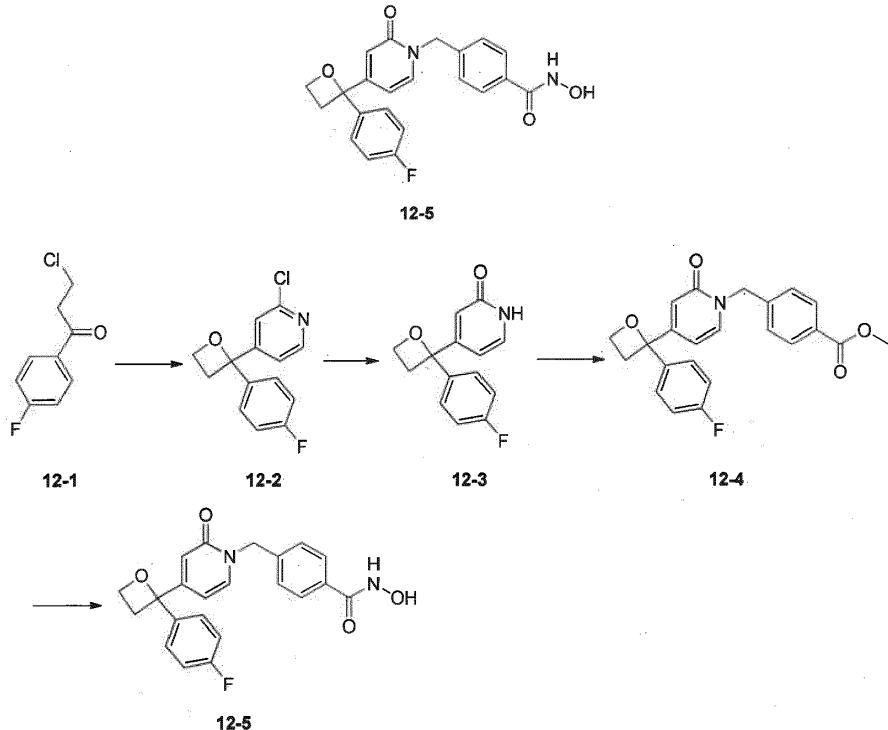
Etapa 1: Bajo protección con nitrógeno, a -70 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 9,12 mL, 1,20 eq.) a 4-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (4,00 g, 19,01 mmoles, 1,00 eq.) en solución en tolueno (20,00 mL), después de completar la adición, la mezcla se agitó a la temperatura durante 30 min, luego se añadió el compuesto **11-1** (3,81 g, 19,01 mmoles, 819,67 μ L, 1,00 eq) a la suspensión anterior. La temperatura del sistema de reacción se elevó lentamente a 40 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL), luego se extrajo con EtOAc (40 mL x 3), el extracto combinado se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **11-2. MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO} [\text{M} + \text{H}]^+$ 296, valor medido 296.

Etapa 2: Bajo protección de nitrógeno, la mezcla del compuesto **11-2** (3,86 g, 13,05 mmoles, 1,00 eq), t-BuXPhOS (554,16 mg, 1,31 mmoles, 0,10 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,20 g, 1,31 mmoles, 0,10 eq) y KOH (1,46 g, 26,10 mmoles, 2,00 eq) en dioxano (100 mL) y H_2O (20 mL) se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (80 mL), luego se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 30 mL x 3), el extracto combinado se lavó con salmuera (40 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico y se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en PE (20 mL) y se filtró y se secó para dar el compuesto **11-3. MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 278, valor medido 278.

Etapa 3: Bajo protección con nitrógeno, a 0 °C, se añadió NaH (553,97 mg, 13,85 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **11-3** (3,20 g, 11,54 mmoles, 1,00 eq) en solución de DMF (60 mL), luego se agitó a la temperatura durante 20 min, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (2,64 g, 11,54 mmoles, 1,10 eq) a la suspensión anterior y la temperatura se elevó a 20 °C, se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (250 mL) y se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 50 mL x 3), el extracto combinado se lavó con salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **11-4. MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 426, valor medido 426.

Etapa 4: A 0 °C, se añadieron gota a gota en secuencia $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20,0 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 20,0 mL) al compuesto **11-4** (2,00 g, 4,70 mmoles, 1,00 eq) en solución de MeOH (20,0 mL) y DCM (10,0 mL), luego se continuó agitando la reacción a 0 °C durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el resto de la solución se enfrió a 0 °C y se ajustó a $\text{pH} = 7-8$ con ácido clorhídrico concentrado, después del tratamiento se obtuvo el compuesto **11-5. ¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1 H), 9,90 - 9,90 (m, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,98 (d, $J = 6,78$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H), 7,44 (dd, $J = 8,41, 5,65$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H), 7,15 (t, $J = 8,91$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 4,90 - 5,15 (m, 2 H), 3,80-4,05 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 1 H), 2,38-2,44 (m, 1 H), 1,93 (q, $J = 7,09$ Hz, 2 H). **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 427, valor medido 427.

Realización 12



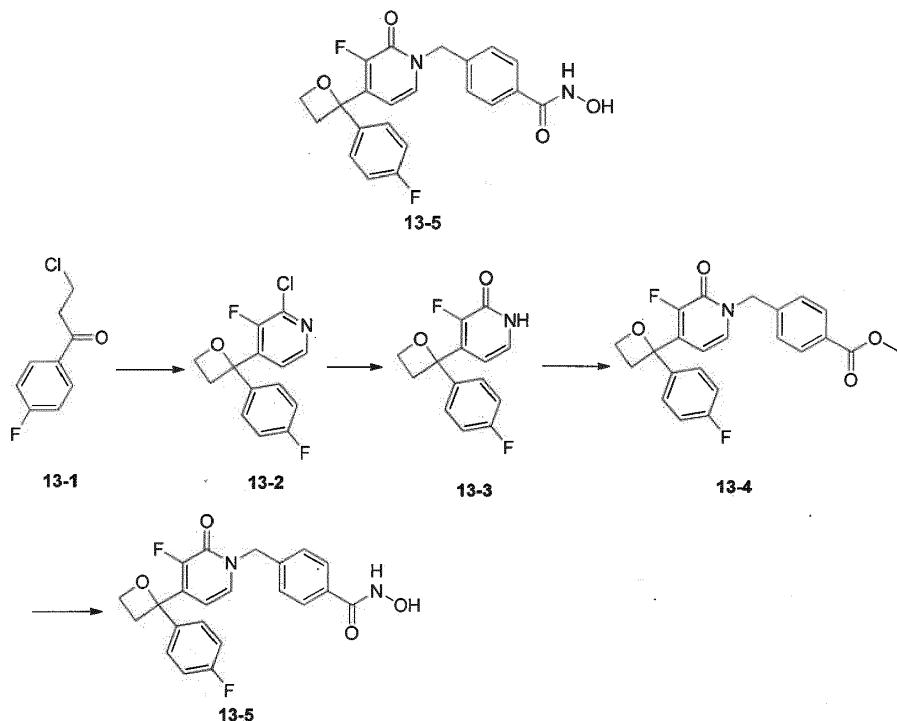
Etapa 1: Bajo protección de N_2 , a $-70^{\circ}C$, se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 1,29 mL, 1,20 eq) a una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (515,62 mg, 2,68 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (3,00 mL), después de completar la adición, la mezcla se agitó a la temperatura durante 20 minutos, luego se añadió el compuesto **12-1** (500,00 mg, 2,68 mmoles, 1,00 eq) a la suspensión anterior. La temperatura del sistema de reacción se elevó lentamente a $25^{\circ}C$ y se agitó durante 6 horas. El tolueno se separó por concentración a presión reducida, el sólido remanente se disolvió en DMF (3,00 mL), a $25^{\circ}C$, se agregó NaH (160,76 mg, 4,02 mmoles, pureza 60%, 1,50 eq), luego el sistema se calentó a $60^{\circ}C$ y se agitó durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se vertió en H_2O (80 mL), luego se usó EtOAc (30 mL x 3) para extraer, los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **12-2**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{11}ClFNO$ $[M + H]^+$ 264, valor medido 264.

Etapa 2: Bajo protección de N_2 , la mezcla del compuesto **12-2** (320,00 mg, 1,21 mmoles, 1,00 eq), t-BuXPhOS (102,76 mg, 242,00 μ moles, 0,20 eq), $Pd_2(dbu)_3$ (221,60 mg, 242,00 μ moles, 0,20 eq) y KOH (135,79 mg, 2,42 mmoles, 2,00 eq) en dioxano (10,00 mL) y H_2O (3,00 mL) se calentó a $100^{\circ}C$ y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL), luego se usó EtOAc (50 mL x 3) para extraer, los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **12-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{12}FNO_2$ $[M + H]^+$ 246, valor medido 246.

Etapa 3: Bajo protección de N_2 , a $0^{\circ}C$, se añadió NaH (56,80 mg, 1,42 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **12-3** (290,00 mg, 1,18 mmoles, 1,00 eq) en solución de DMF (5,00 mL) y se agitó a la temperatura durante 20 min, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (297,33 mg, 1,30 mmoles, 1,10 eq) a la suspensión anterior, la temperatura del sistema de reacción se elevó a $20^{\circ}C$ y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL), luego se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto **12-4**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{20}FNO_4$ $[M + H]^+$ 394, valor medido 394.

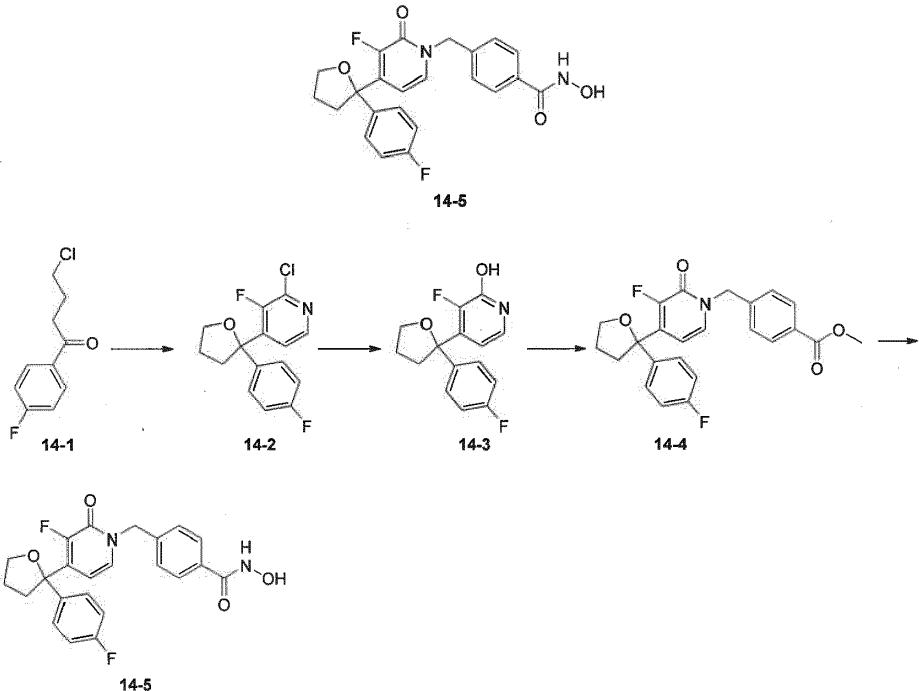
Etapa 4: A $0^{\circ}C$, se añadieron gota a gota en secuencia $NH_2OH \cdot H_2O$ (150,00 μ L, solución al 50%) y una solución de $NaOH$ (2 M, 150,00 μ L) al compuesto **12-4** (150,00 mg, 381,28 μ moles, 1,00 eq) en solución en DCM (2,00 mL) y MeOH (2,00 mL), luego la reacción se agitó a $0^{\circ}C$ durante 2 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el resto de la solución se purificó por HPLC preparativa (NH_4OH al 0,1%) para dar el compuesto **12-5**. **1H-RMN** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,99 (brs, 1 H), 8,67-9,79 (brs, 1 H), 7,77 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,66, 5,40 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 7,20 (t, J = 8,91 Hz, 2 H), 6,52 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 7,03, 1,76 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,39 - 4,58 (m, 2 H), 3,01 - 3,19 (m, 2 H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{19}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 395, valor medido 395.

Realización 13



- 5 Etapa 1: Bajo protección de N_2 , a -70°C , se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1,03 mL, 1,20 eq) a 4-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (450,32 mg, 2,14 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (8,00 mL), después de completar la adición la mezcla se agitó a la temperatura durante 20 min, luego se añadió el compuesto **13-1** (400,00 mg, 2,14 mmoles, 1,00 eq) a la suspensión anterior. La temperatura del sistema se elevó lentamente a 25°C y se agitó durante 6 horas. El tolueno se separó por concentración a temperatura reducida, el sólido remanente se disolvió en DMF (8,00 mL) a 25°C , se agregó NaH (128,40 mg, 3,21 mmoles, pureza 60%, 1,50 eq) y luego el sistema se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **13-2**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NO} [\text{M} + \text{H}]^+$ 282, valor medido 282.
- 10 Etapa 2: Bajo protección de N_2 , la mezcla de compuesto **13-2** (440,00 mg, 1,56 mmoles, 1,00 eq), t-BuXPhOS (132,49 mg, 312,00 μ moles, 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (285,70 mg, 312,00 μ moles, 0,20 eq) y KOH (175,06 mg, 3,12 mmoles, 2,00 eq) en dioxano (10,00 mL) y H_2O (3,00 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **13-3**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 264, valor medido 264.
- 15 Etapa 3: Bajo protección de N_2 , a 0°C , se añadió NaH (69,29 mg, 1,73 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **13-3** (380,00 mg, 1,44 mmoles, 1,00 eq) en solución de DMF (5,00 mL), luego la mezcla se agitó a la temperatura durante 20 minutos, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (363,74 mg, 1,59 mmoles, 1,10 eq) a la suspensión anterior y la temperatura del sistema se elevó a 20°C , luego se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto **13-4**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 412, valor medido 412.
- 20 Etapa 4: A 0°C , se añadió gota en secuencia $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 3,00 mL) al compuesto **13-4** (350,00 mg, 850,75 μ moles, 1,00 eq) en solución en DCM (3,00 mL) y MeOH (3,00 mL), luego la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el resto de la solución se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1%) para dar el compuesto **13-5**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (brs, 1 H), 8,06 (d, $J = 6,52$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,28$ Hz, 2 H), 7,38- 7,50 (m, 5 H), 7,22 (t, $J = 8,91$ Hz, 2 H), 6,65 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H), 4,98 - 5,08 (m, 2 H), 4,49 - 4,59 (m, 2 H), 3,25- 3,34 (m, 1 H), 3,05 - 3,15 (m, 1 H). **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 413, valor medido 413.

Realización 14



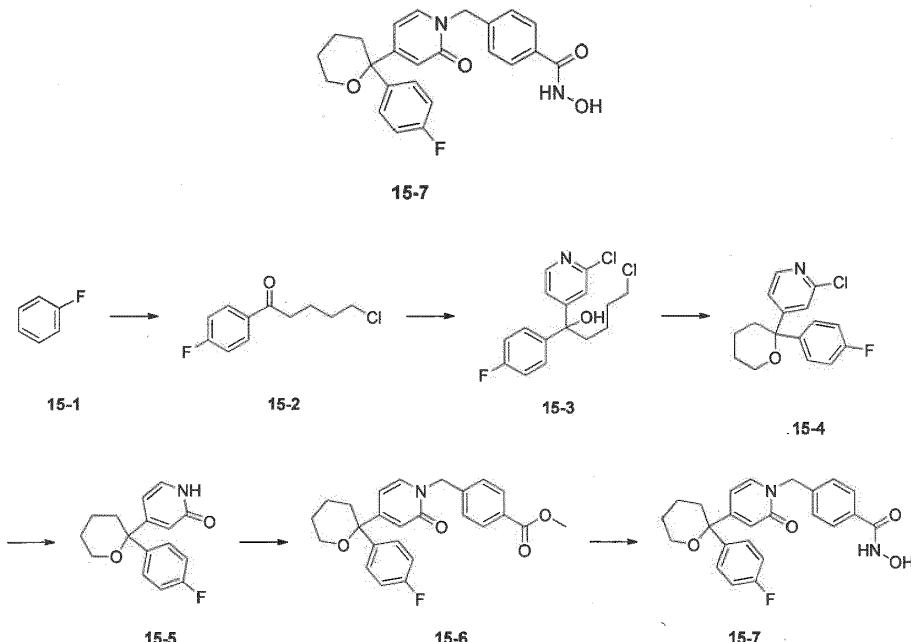
Etapa 1: Bajo protección de N_2 , a -70°C , se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 6,84 mL, 1,20 eq) a 4-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (3,00 g, 14,26 mmoles, 1,00 eq) en solución en tolueno (80,00 mL), después de completar la adición la mezcla se agitó a la temperatura durante 30 minutos, luego se añadió el compuesto **14-1** (2,86 g, 14,26 milímoles, 2,34 mL, 1,00 eq) a la suspensión anterior. La temperatura del sistema se elevó lentamente a 40°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **14-2**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO} [\text{M} + \text{H}]^+$ 296, valor medido 296.

Etapa 2: Bajo protección de N_2 , la mezcla de compuesto **14-2** (300,00 mg, 1,01 mmoles, 1,00 eq), t-BuXPhOS (85,78 mg, 202,00 µmoles, 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184,98 mg, 202,00 µmoles, 0,20 eq) y KOH (113,34 mg, 2,02 mmoles, 2,00 eq) en dioxano (10,00 mL) y H_2O (3,00 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **14-3**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 278, valor medido 278.

Etapa 3: Bajo protección de N_2 , a 0°C , se añadió NaH (34,62 mg, 865,58 µmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **14-3** (200,00 mg, 721,32 µmoles, 1,00 eq) en solución en DMF (5,00 mL), y la mezcla se agitó a la temperatura durante 20 minutos, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (165,23 mg, 721,32 µmoles, 1,00 eq) a la suspensión anterior y la temperatura del sistema se elevó a 20°C , luego se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 20 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto **14-4**. **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 426, valor medido 426.

Etapa 4: A 0°C , se añadieron gota a gota en secuencia $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2,00 mL, 2 M) al compuesto **14-4** (100,00 mg, 235,06 µmoles, 1,00 eq) en solución en DCM (2,00 mL) y MeOH (4,00 mL), luego la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el resto de la solución se enfrió a 0°C , se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar a pH = 6-7, para dar el compuesto **14-5** después del tratamiento. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (brs, 1 H), 9,05 (brs, 1 H), 8,61-9,43 (m, 1 H), 7,64-7,73 (m, 3 H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,48 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 5,07-5,18 (m, 2 H), 3,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 1 H), 1,82 - 1,97 (m, 2 H). **MS ESI**, valor calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ 427, valor medido 427.

Realización 15



Etapa 1: A 0 °C, se añadieron el compuesto **15-1** (6,20 g, 64,50 milimoles, 6,08 mL, 2,00 eq) y alcloro (4,73 g, 35,48 mmoles, 1,10 eq) a un matraz de 3 bocas de 100 mL, luego se añadió también cloruro de 5-clorovalerililo (5,00 g, 32,25 mmoles, 4,17 mL, 1,00 eq), la mezcla se calentó a rt y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua helada (20 mL), se añadió agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*2), las fases orgánicas se combinaron, luego se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, seguido de filtración y concentración, para dar el compuesto **15-2**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 - 7.91 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 4H)

Etapa 2: En una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió lentamente gota a gota terc-butil-litio (2,5 M, 13,32 mL, 1,10 eq) a 4-bromo-2-cloropiridina (5,83 g, 30,28 mmoles, 1,00 eq) en solución en tolueno (100,00 mL), luego se agitó durante 10 min y se agregó el compuesto **15-2** (6,50 g, 30,28 mmoles, 1,00 eq), luego se continuó agitando durante 30 min. Se usó solución saturada de cloruro de amonio (20 mL) para inactivar la reacción, luego se agregó agua (100 mL) y se usó EtOAc (100 mL*3) para extraer, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, se separó con columna (columna de gel de sílice, PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **15-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{16}H_{16}C_{12}FNO$ $[M+H]^+$ 328,2, valor medido 328,2.

Etapa 3: En atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se añadió NaH (877,49 mg, 21,94 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **15-3** (6,00 g, 18,28 milímoles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (30,00 mL), luego se agitó a 0-5 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (30 mL), luego se agregó agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL*3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL*3) y salmuera saturada (50 mL*1), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto **15-4**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{16}H_{15}ClEN_2$ [M + H]⁺ 291,75, valor medido 292,0.

Etapa 4: Bajo protección de nitrógeno, se añadieron el compuesto **15-4** (1,00 g, 3,43 milimoles, 1,00 eq), hidróxido de potasio (384,64 mg, 6,86 mmoles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (627,74 mg, 686,00 µmoles, 0,20 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-trisopropilbifenilo (291,10 mg, 686,00 µmoles, 0,20 eq) a la solución mixta de agua (5,00 mL) y 1,4-dioxano (10,00 mL), la mezcla se calentó a continuación a 90 °C y luego se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (20 mL*3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró, luego se purificó por columna (columna de gel de sílice, PE/EtOAc = 10/1 a 2/1, diclorometano/metanol = 20/1) para dar el compuesto **15-5. MS ESI**, valor calculado para $C_{16}H_{16}FNO_2$ [M + H]⁺ 273,30, valor medido 274,1.

30 Etapa 5: A 0 °C bajo protección con nitrógeno se añadió hidruro de sodio (17,56 mg, 439,08 µmoles, pureza 60%, 1,00 eq) al compuesto **15-5** (150,00 mg, 439,08 µmoles, 1,00 eq) en una solución en N, N-dimetilformamida (5,00 mL), la mezcla se agitó durante 10 min y luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (125,72 mg, 548,85 µmoles, 1,00 eq), luego la mezcla se calentó a rt y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió al sistema solución saturada de cloruro de amonio (2 mL) y agua (15 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró, concentró y purificó para dar el compuesto **15-6**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{25}H_{24}FNO_4$ [M + H]⁺ 421,46, valor medido 422,2.

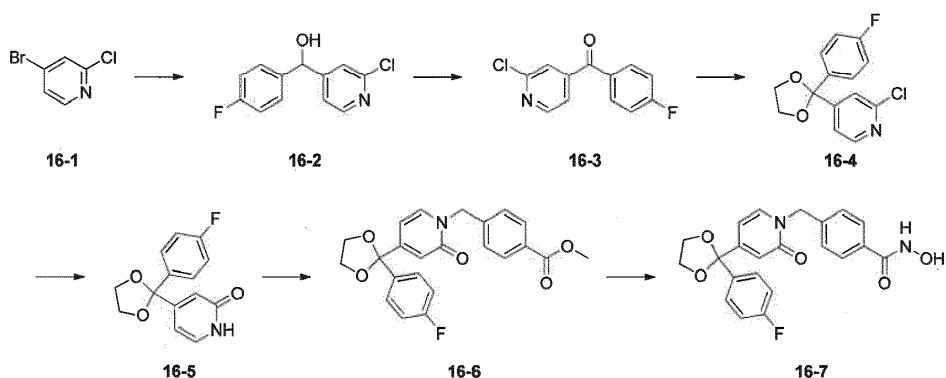
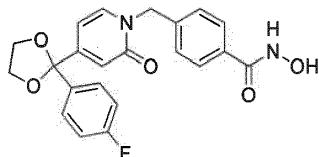
35

Etapa 6: Se añadieron una solución de hidroxilamina (2,00 mL, solución al 50%) e hidróxido de sodio (35,09 mg, 877,32 µmoles, 3,00 eq) al compuesto **15-6** (145,00 mg, 292,44 µmoles, 1,00 eq) en una solución en metanol (10,00

mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y purificó mediante HPLC preparativa (FA 0,225%) para dar el compuesto **15-7**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 - 3,53 (m, 2H), 2,34 - 2,07 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 4H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₄ [M + H]⁺ 422,45, valor medido 423,4.

5

Realización 16



Etapa 1: A -78 °C, bajo protección con nitrógeno, se añadió lentamente gota a gota N-butil-litio (2,5 M, 88,63 mL, 1,10 eq) al compuesto **16-1** (38,76 g, 201,43 milímoles, 1,00 eq) en una solución de tolueno (250,00 mL), luego se agitó durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota lentamente al sistema de reacción p-fluorobenzaldehído (25,00 g, 201,43 mmoles, 21,19 mL, 1,00 eq), la temperatura del sistema se elevó a rt en 30 min, se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (100 mL) al sistema, seguido de agua (200 mL), luego se extrajo con EtOAc (150 mL*3), las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera saturada (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró, luego se purificó por columna (columna de gel de sílice, PE:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto **16-2**. **1H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 5,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H). **MS ESI**, valor calculado para C₁₂H₉ClFNO [M + H]⁺ 237,66, valor medido 238,2.

10

Etapa 2: A 0 °C, se añadió periodinano de Dess-Martin (45,15 g, 106,46 mmoles, 32,96 mL, 1,10 eq) al compuesto **16-2** (23,00 g, 96,78 milímoles, 1,00 eq) en diclorometano (230,00 mL), la temperatura del sistema se elevó a 25 °C, luego se agitó durante 2 horas. Luego se filtró el sistema, se concentró el filtrado, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto **16-3**. **MS ESI**, valor calculado para C₁₂H₇ClFNO [M + H]⁺ 235,64, valor medido 236,2.

15

Etapa 3: Se añadieron ácido p-toluenosulfónico (7,27 g, 38,19 mmoles, 3,00 eq) y etanodiol (1,58 g, 25,46 mmoles, 1,42 mL, 2,00 eq) al compuesto **16-3** (3,00 g, 12,73 milímoles, 1,00 eq) en una solución de tolueno (100,00 mL), el sistema se calentó a 110 °C y luego se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró y luego se purificó por columna (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar el compuesto **16-4**. **MS ESI**, valor calculado para C₁₄H₁₁ClFNO₂ [M + H]⁺ 279,69, valor medido 280,0.

20

Etapa 4: Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (61,55 mg, 67,22 μmoles, 0,20 eq), hidróxido de potasio (40,12 mg, 715,08 μmoles, 2,00 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (28,54 mg, 67,22 μmoles, 0,20 eq) a la mezcla del compuesto **16-4** (100,00 mg, 336,09 μmoles, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (5,00 mL), el sistema se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (10 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL*3), las fases orgánicas se combinaron y luego se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró, luego se purificó para dar el compuesto **16-5**. **MS ESI**, valor calculado para C₁₄H₁₂FNO₃ [M + H]⁺ 261,25, valor medido 262,2.

25

Etapa 5: A 0 °C, bajo protección con nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (22,54 mg, 563,44 μmoles, pureza 60%, 2,00 eq) a la mezcla del compuesto **16-5** (80,00 mg, 281,72 μmoles, 1,00 eq) en N, N-dimetilformamida (10,00 mL), el sistema se agitó durante 10 min, luego se añadió 4-bromometilbenzoato de metilo (129,07 mg, 563,44 μmoles, 2,00 eq) y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*3), las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), se

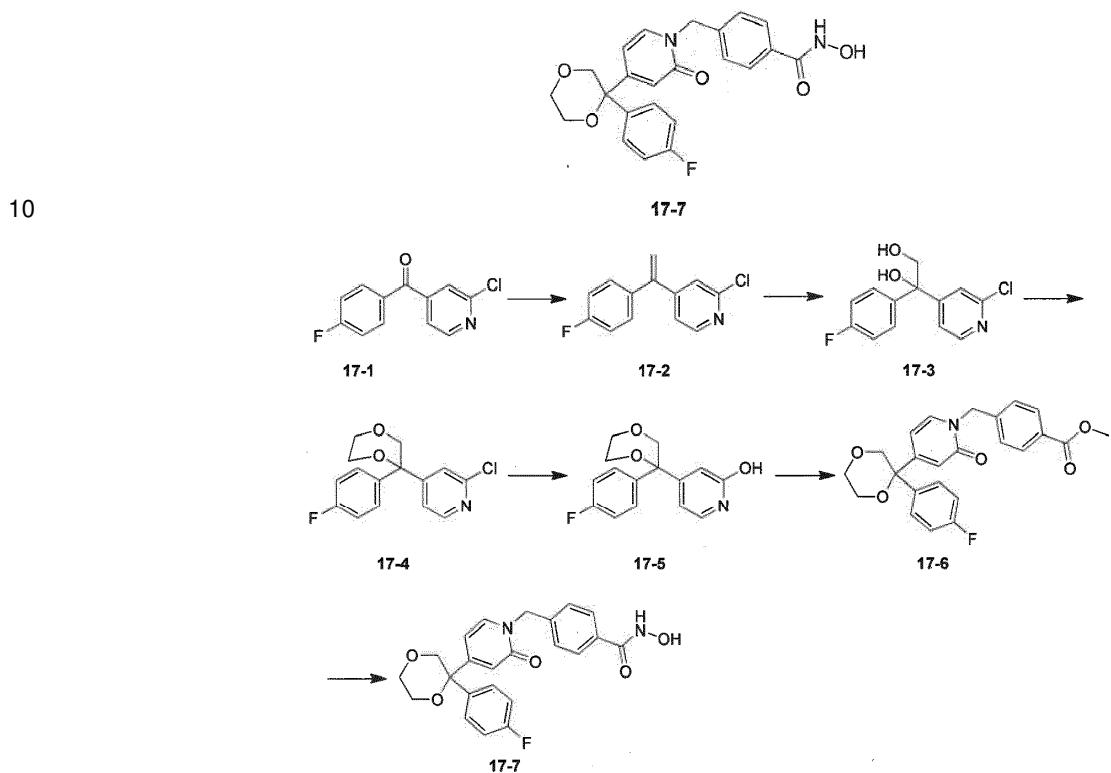
30

35

secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró y luego se purificó para dar el compuesto **16-6. MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{20}FNO_5 [M + H]^+$ 409,41, valor medido 410,3.

Etapa 6: Se añadieron una solución de hidroxilamina (1,00 mL, pureza 50%) e hidróxido de sodio (17,03 mg, 425,73 µmoles, 3,00 eq) al compuesto **16-6** (70,00 mg, 141,91 µmoles, 1,00 eq) en solución de metanol (5,00 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y luego se purificó por HPLC preparativa (FA 0,225%) para dar el compuesto **16-7. ¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,99 (m, 4H) . **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{19}FN_2Os [M + H]^+$ 410,40, valor medido 411,1.

Realización 17



Etapa 1: Bajo protección de N_2 , se calentó una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (2,83 g, 7,01 mmoles, 1,10 eq) y t-BuOK (1 M, 7,01 mL, 1,10 eq) en THF (20,00 mL) y se mantuvo a refluro durante 1 hora. Luego, la suspensión se enfrió a 0 °C y se agregó el compuesto **17-1** (1,50 g, 6,37 mmoles, 1,00 eq), y la mezcla de reacción obtenida se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se pasó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto **17-2. MS ESI**, valor calculado para $C_{13}H_9ClFN [M + H]^+$ 234, valor medido 234.

Etapa 2: Se agitó a 20 °C durante 4 horas una solución del compuesto **17-2** (800,00 mg, 3,42 mmoles, 1,00 eq) y OsO_4 (869,47 mg, 3,42 mmoles, 177,44 μ L, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) y H_2O (2,00 mL). La mezcla de reacción se lavó con una solución de Na_2SO_3 (80 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **17-3. MS ESI**, valor calculado para $C_{13}H_{11}ClFNO_2 [M + H]^+$ 268, valor medido 268.

Etapa 3: Se calentaron a 70 °C el compuesto **17-3** (800,00 mg, 2,99 mmoles, 1,00 eq), 1,2-dibromoetano (561,45 mg, 2,99 mmoles, 225,48 μ L, 1,00 eq) y t-BuOK (503,03 mg, 4,49 mmoles, 1,50 eq) en DMSO (10,00 mL) y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc/MeOH (10/1, 50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto **17-4. MS ESI**, valor calculado para $C_{15}H_{13}ClFNO_2 [M + H]^+$ 294, valor medido 294.

Etapa 4: Bajo protección de N_2 , se calentó a 100 °C una solución del compuesto **17-4** (180,00 mg, 612,83 µmoles, 1,00 eq), t-BuXPhOS (26,02 mg, 61,28 µmoles, 0,10 eq), $Pd_2(dbu)_3$ (56,12 mg, 61,28 µmoles, 0,10 eq) y KOH (68,77 mg, 1,23 mmoles, 2,00 eq) en dioxano (10,00 mL) y H_2O (2,00 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL) y se usó HCl 2 M para ajustar a pH = 6, luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y

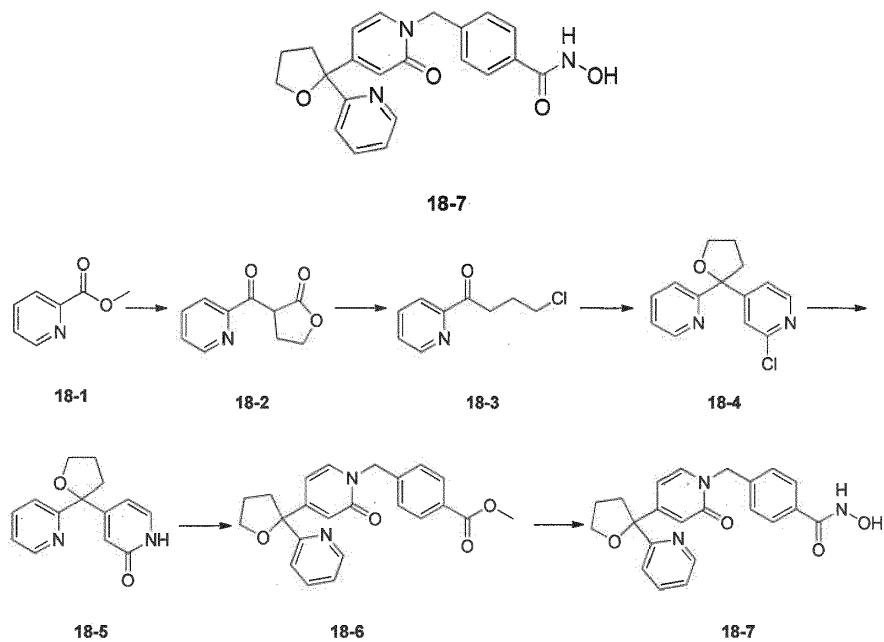
concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **17-5. MS ESI**, valor calculado para $C_{15}H_{14}FNO_3 [M + H]^+$ 276, valor medido 276.

Etapa 5: Bajo protección de N_2 , a 0 °C, se añadió NaH (15,69 mg, 392,34 μmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **17-5** (90,00 mg, 326,95 μmoles, 1,00 eq) en solución de DMF (5,00 mL), luego se continuó agitando a esta

5 temperatura durante 20 minutos. Luego se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (74,89 mg, 326,95 μmoles, 1,00 eq) a la suspensión anterior, la mezcla de reacción se calentó a 15 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/2) para dar el compuesto **17-6. MS ESI**, valor calculado para $C_{24}H_{22}FNO_5 [M + H]^+$ 424, valor medido 424.

10 Etapa 6: A 0 °C, se añadieron gota a gota en secuencia $NH_2OH \cdot H_2O$ (1,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 1,00 mL) al compuesto **17-6** (100,00 mg, 236,17 μmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (1,00 mL) y MeOH (2,00 mL). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida. El resto de la solución se enfrió a 0 °C y se usó HCl 2 M para ajustar a pH = 8, luego se filtró y se enjuagó repetidamente con H_2O (5 mL x 3), finalmente se secó al vacío para dar el compuesto **17-7. ¹H-RMN** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,17 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,74 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 9,03, 5,52 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,19 (t, J = 8,91 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 6,13 (dd, J = 7,15, 1,88 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 3,54 - 3,71 (m, 4 H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O_5 [M + H]^+$ 425, valor medido 425.

20 Realización 18



Etapa 1: A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (1,75 g, 43,75 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) a una solución de 1,4-butirrolactona (3,45 g, 40,11 mmoles, 3,05 mL, 1,10 eq) en tolueno (30,00 mL), entonces se añadió el compuesto **18-1** (5,00 g, 36,46 mmoles, 4,39 mL, 1,00 eq) en solución de tolueno (10,00 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó para que reaccionara a 20 °C durante 12 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio y agua, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró para dar el compuesto **18-2**, que se usó directamente en la siguiente reacción.

25 Etapa 2: La mezcla del compuesto **18-2** (3,22 g, 16,84 mmoles, 1,00 eq) y ácido clorhídrico al 36% (10,20 g, 100,71 mmoles, 10,00 mL, 5,98 eq) se calentó a 80 °C y se agitó para que reaccionara durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato de potasio a 0 °C, luego se agregó agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró, luego se purificó en una columna de gel de sílice para dar el compuesto **18-3**, que se usó directamente en la siguiente reacción.

30 Etapa 3: A -68 °C, se añadió gota a gota una solución en hexano de N-butil-litio (2,5 M, 1,34 mL, 1,10 eq) a una solución de 2-fluoro-4-yodo-piridina (730,20 mg, 3,05 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (5,00 mL), entonces se añadió una solución del compuesto **18-3** (560,00 mg, 3,05 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (1,00 mL), la reacción se calentó gradualmente hasta 20 °C y luego se agitó para que reaccionara durante 2 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró, luego se purificó por columna de gel de sílice

35

para dar el compuesto **18-4. MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$ [M + H]⁺ 261,0, valor medido 261,0.

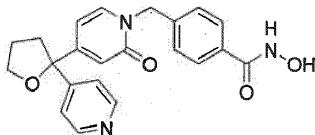
Etapa 4: Se añadieron hidróxido de potasio (322,82 mg, 5,75 mmoles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (263,42 mg, 287,66 μmoles, 0,10 eq) y 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (122,15 mg, 287,66 μmoles, 0,10 eq) al compuesto **18-4** (750,00 mg, 2,88 mmoles, 1,00 eq) en solución de dioxano (5,00 mL) y agua (1,00 mL), luego

5 se agitó a 100 °C durante 4 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Despues de la concentración, se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **18-5. MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$ [M + H]⁺ 243, valor medido 243.

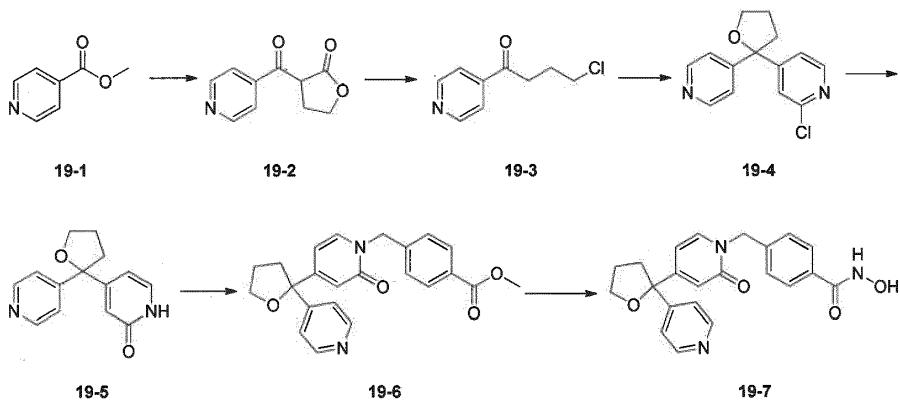
10 Etapa 5: A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (32,29 mg, 807,36 μmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **18-5** (163,00 mg, 672,80 μmoles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (2,00 mL), se añadió al sistema 4-bromometilbenzoato de metilo (154,12 mg, 672,80 μmoles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (1,00 mL), luego se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró para dar el compuesto **18-6. MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4$ [M + H]⁺ 391,0, valor medido 391,0.

15 Etapa 6: Se añadieron hidróxido de sodio (22,54 mg, 563,48 μmoles, 1,00 eq) y una solución de hidroxilamina (1,00 mL, solución al 50%) al compuesto **18-6** (220,00 mg, 563,48 μmoles, 1,00 eq) en solución de metanol (2,00 mL), luego se agitó a 20 °C durante 6 horas. Despues de la concentración de la mezcla de reacción, la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto **18-7. 1H-RMN** (400 MHz, Metanol-d4) δ = 8,53 (dd, *J* = 0,8, 4,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (ddd, *J* = 1,1, 4,9, 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,0, 7,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,17 - 3,96 (m, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,38 (td, *J* = 7,6, 12,6 Hz, 1H), 2,06 - 1,80 (m, 2H) . **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_4$ [M + H]⁺ 392, valor medido 392.

Realización 19



19-7



25 Etapa 1: A 0°C, se añadió hidruro de sodio (1,06 g, 26,38 mmoles, pureza 60%, 2,27 eq) a una solución de 1,4-butirolactona (1,00 g, 11,62 mmoles, 884,96 μL, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5,00 mL), luego se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió el compuesto **19-1** (2,39 g, 17,43 mmoles, 2,06 mL, 1,50 eq) en una solución de tetrahidrofurano (2,00 mL) a 0 °C, luego se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio, agua y EtOAc. La fase acuosa se concentró y se agregó acetona, luego se agitó y se filtró, la solución madre se concentró para dar el compuesto **19-2**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

30 Etapa 2: Se calentó a 80 °C la mezcla del compuesto **19-2** (1,50 g, 7,85 mmoles, 1,00 eq) y ácido clorhídrico al 36% (15,30 g, 151,11 mmoles, 15,00 mL, 19,26 eq), la reacción se agitó durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo a 0 °C, luego se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, luego se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto **19-3**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

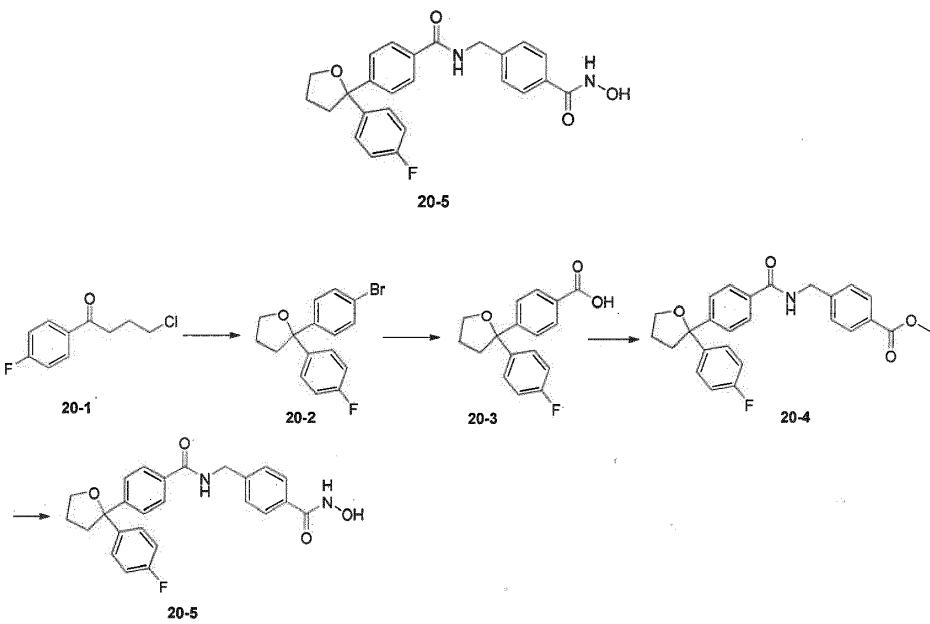
5 Etapa 3: A -68 °C, se añadió gota a gota una solución en hexano de N-butil-litio (2,5 M, 1,44 mL, 1,10 eq) a una solución de 2-fluoro-4-yodo-piridina (782,97 mg, 3,27 mmoles, 1,00 eq) en tolueno (5,00 mL), seguido de la adición del compuesto **19-3** (600,00 mg, 3,27 mmoles, 1,00 eq) en solución de tolueno (1,00 mL), la reacción se calentó gradualmente hasta 20 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró, luego se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **19-4**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$ [M + H]⁺ 261,0, valor medido 261,0.

10 Etapa 4: Se añadieron hidróxido de potasio (221,07 mg, 3,94 mmoles, 2,00 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (180,40 mg, 197,00 µmoles, 0,10 eq) y 2-di-tercbutilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (83,65 mg, 197,00 µmoles, 0,10 eq) al compuesto **19-4** (513,00 mg, 1,97 mmoles, 1,00 eq) en solución de dioxano (5,00 mL) y agua (1,00 mL), luego se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Despues de la concentración, la mezcla se purificó en una columna de gel de sílice para dar el compuesto **19-5**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$ [M + H]⁺ 243, valor medido 243.

15 Etapa 5: A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (47,55 mg, 1,19 mmoles, pureza 60%, 1,20 eq) al compuesto **19-5** (240,00 mg, 990,63 µmoles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (5,00 mL), se añadió al sistema de reacción 4-bromometilbenzoato de metilo (226,92 mg, 990,63 µmoles, 1,00 eq) en solución de N,N-dimetilformamida (1,00 mL) y se agitó a 20°C durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentró y luego se purificó por cromatografía para dar el compuesto. **19-6. MS ESI**, valor calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4$ [M + H]⁺ 391,1, valor medido 391,1

20 Etapa 6: Se añadieron hidróxido de sodio (13,52 mg, 338,08 µmoles, 2,00 eq) y una solución de hidroxilamina (1,00 mL, pureza 50%) al compuesto **19-6** (66,00 mg, 169,04 µmoles, 1,00 eq) en solución de metanol (5,00 mL) y se agitó a 20 °C durante 12 horas. Despues de concentrar la mezcla de reacción, se purificó mediante una columna preparativa de fase inversa para dar el compuesto **19-7**. **1H-RMN** (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,45 (brs, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,9, 7,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H) . **MS ESI**, valor calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_4$ [M + H]⁺ 392, valor medido 392.

Realización 20



30 Etapa 1: Bajo protección de N_2 , a -70 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 23,33 mL, 1,10 eq) a una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (15,00 g, 53,02 mmoles, 1,00 eq) en THF (150,00 mL), una vez completada la adición, se continuó agitando la reacción a la temperatura durante 30 min. Se añadió luego gota a gota el compuesto **20-1** (10,64 g, 53,02 mmoles, 8,72 mL, 1,00 eq) a la suspensión amarilla anterior, cuando se completó la adición la temperatura del sistema se elevó a 20 °C y se agitó durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se inactivó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **20-2**. **1H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,50 (m, 6H), 6,90-7,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H).

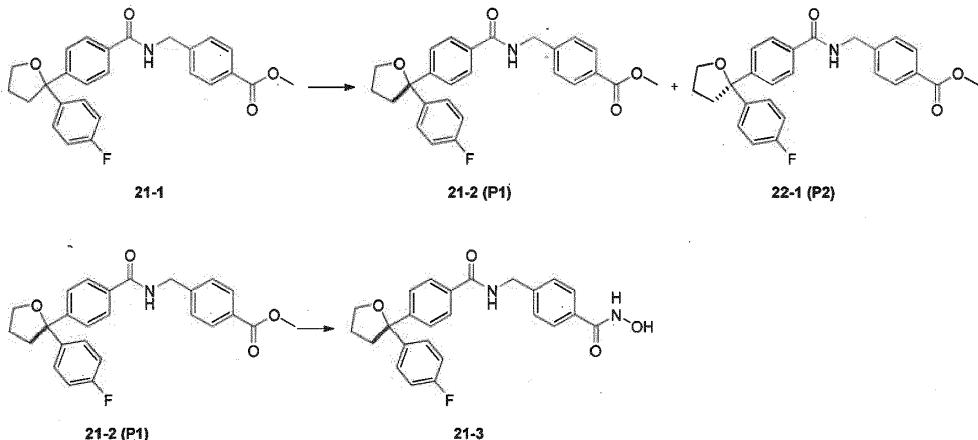
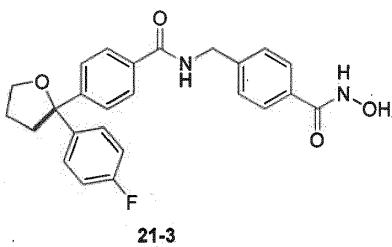
Etapa 2: Bajo protección de N_2 , a -70 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1,24 mL, 1,00 eq) al compuesto **20-**

5 **2** (1,00 g, 3,11 mmoles, 1,00 eq) en solución de THF (15,00 mL), cuando se completó la adición la mezcla se continuó agitando a la temperatura durante 30 minutos. Luego se añadió drikold (alrededor de 5 g) al sistema anterior y se elevó gradualmente la temperatura a 20 °C y se agitó durante 2 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla se vertió en agua (30 mL), se usó KOH 2 M para ajustar a pH = 9 y luego se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Luego, la fase acuosa se ajustó a pH = 5 usando HCl 2 M, luego se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (30 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **20-3**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H).

10 Etapa 3: Se agitaron a 20 °C durante 30 min el compuesto **20-3** (100,00 mg, 349,28 μmoles, 1,00 eq), HATU (159,37 mg, 419,14 μmoles, 1,20 eq) y DIEA (67,71 mg, 523,92 μmoles, 91,50 μL, 1,50 eq) en solución de MeCN (10,00 mL), luego se añadió benzoato de 4-(aminometil)metilo (70,43 mg, 349,28 μmoles, 1,00 eq, hidrocloruro) a la solución anterior y luego se continuó agitando a 20 °C durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se suspendió en H₂O (3 mL), y se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto **20-4**, que se usó directamente en la siguiente etapa. **MS ESI**, valor calculado para C₂₆H₂₄FNO₄ [M + H]⁺ 434, valor medido 434.

15 Etapa 4: A 20 °C, se añadieron gota a gota NH₂OH.H₂O (3,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 1,50 mL) al compuesto **20-4** (150,00 mg, 346,04 μmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (4,00 mL) y MeOH (2,00 mL). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó y se sometió a refluxo durante 6 horas. Luego, la mezcla se purificó directamente mediante HPLC preparativa (TFA al 0,1%) para dar el compuesto **20-5**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (brs, 1H), 8,95-9,05 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02-7,10 (m, 2H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₅H₂₃FN₂O₄ [M + H]⁺ 435, valor medido 435.

Realización 21

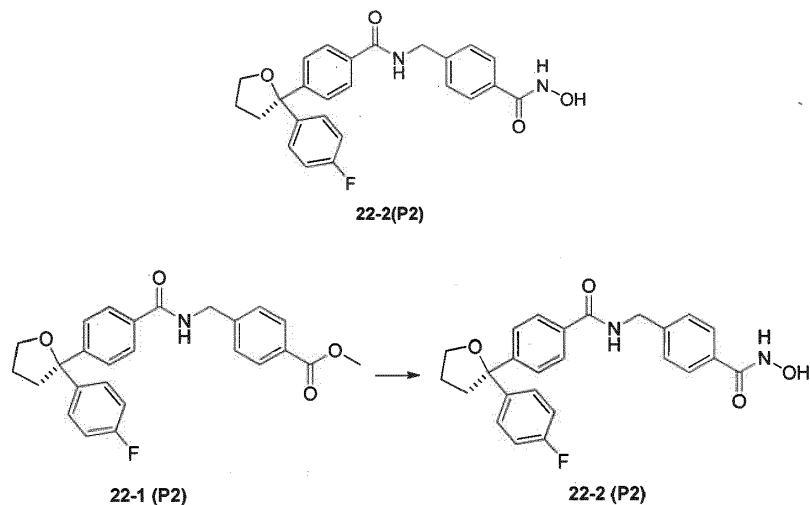


25 Etapa 1: El compuesto **21-1** (1g, 2,31 mmoles) se purificó por SFC preparativa (tipo de columna de separación quiral: OJ (250 mm * 30mm, 5 um), eluyente: A: fluido supercrítico CO₂, B: NH₃ 0,1%/H₂O/MeOH, se aumentó la fase B del 5% al 40% en 5,5 min, luego se eluyó manteniendo la fase B al 40% durante 3 min, finalmente se mantuvo la fase B al 5% durante 1,5 min, caudal 60 mL), se obtuvieron los dos isómeros, **21-2(P1)** y **21-2(P2)**, los tiempos restantes fueron 6,474 min y 7,256 min, respectivamente.

30 Etapa 2: A 0° C, se añadieron gota a gota en secuencia NH₂OH.H₂O (4,00 mL, solución al 50%) y NaOH (2 M, 4,00 mL) al compuesto **21-2(P1)** (450,00 mg, 1,04 mmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (4,00 mL) y MeOH (4,00 mL), cuando se completó la adición la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 2 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el disolvente remanente se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH = 7-8, con HCl 8 M, el precipitado se filtró, el residuo se lavó por H₂O (5 mL x 2), luego se secó a presión reducida para dar el compuesto **21-3**. **¹H-RMN** (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50-2,60 (m,

2H), 1,85-2,00 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 435, valor medido 435.

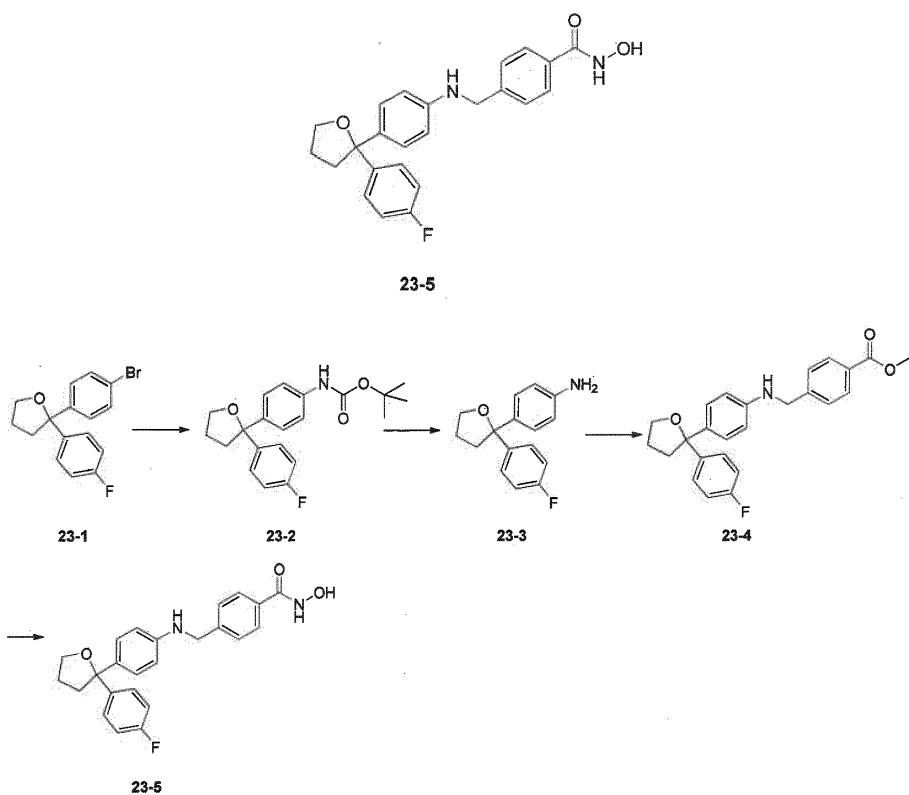
Realización 22



5 Etapa 1: A 0°C, se añadieron gota a gota en secuencia $NH_2OH \cdot H_2O$ (4,00 mL, solución al 50%) y NaOH (2 M, 4,00 mL) al compuesto **22-1(P2)** (450,00 mg, 1,04 mmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (4,00 mL) y MeOH (4,00 mL), cuando se completó la adición la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 2 horas. La mayor parte del solvente se separó por concentración a presión reducida, el solvente remanente se enfrió a 0 °C y luego se ajustó a pH = 7-8 usando HCl 8 M, para dar el compuesto **22-2(P2)** tras el tratamiento. **1H-RMN** (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 435, valor medido 435.

10

Realización 23



15 Etapa 1: Bajo protección de N_2 , se calentaron a 100 °C el compuesto **23-1** (1,00 g, 3,11 mmoles, 1,00 eq), terc-butoxicarbonil amoníaco (546,50 mg, 4,67 mmoles, 1,50 eq), Xantphos (179,95 mg, 311,00 µmoles, 0,10 eq), $Pd_2(dbu)_3$ (142,39 mg, 155,50 µmoles, 0,05 eq) y Cs_2CO_3 (1,52 g, 4,67 mmoles, 1,50 eq) en solución de DMF (15,00 mL)

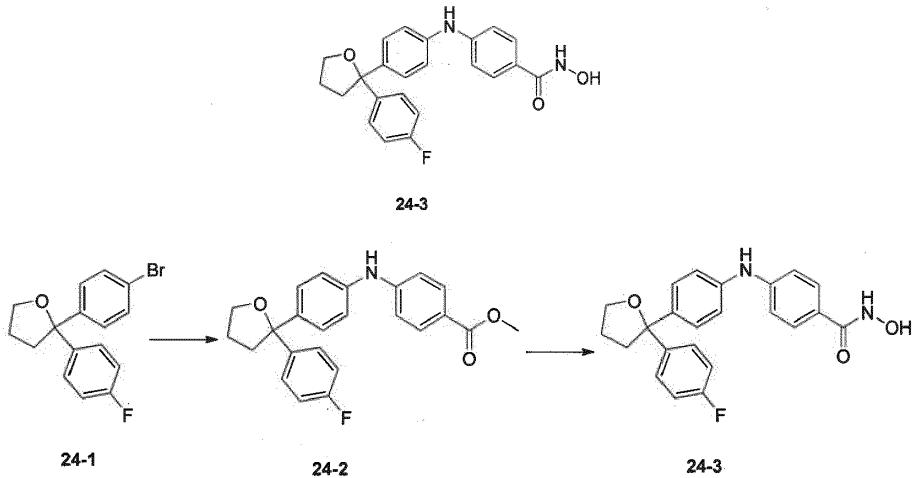
y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El producto se pasó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 9/1) para dar el compuesto **23-2. MS ESI**, valor calculado para C₂₁H₂₄FNO₃ [M + H]⁺ 358, valor medido 358.

- 5 Etapa 2: A 25 °C, se añadió TFA (2,00 mL) al compuesto **23-2** (250,00 mg, 699,46 µmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (5,00 mL) y se agitó durante 30 min, luego se concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **23-3**. **MS ESI**, valor calculado para $C_{16}H_{16}NO$ $[M + H]^+$ 258, valor medido 258.

Etapa 3: Se agitaron a 25 °C durante 6 horas el compuesto **23-3** (250,00 mg, 673,26 µmoles, 1,00 eq, sal de TFA), 4-(bromometil)benzoato de metilo (154,22 mg, 673,26 µmoles, 1,00 eq) y K₂CO₃ (139,58 mg, 1,01 mmoles, 1,50 eq) en solución de DMF (5,00 mL). Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **23-4**, que se usó directamente en la siguiente etapa. **MS ESI**, valor calculado para C₂₅H₂₄FNO₃ [M + H]⁺ 406, valor medido 406.

- 15 Etapa 4: A 25 °C, se añadieron gota a gota en secuencia NH₂OH.H₂O (3,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 1,50 mL) al compuesto **23-4** (250,00 mg, 616,58 µmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (4,00 mL) y MeOH (2,00 mL), luego se elevó la temperatura del sistema de reacción a 50 °C y se agitó durante 2 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el resto de la solución se purificó por HPLC preparativa (NH₄OH 0,1%) para dar el compuesto **23-5**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (brs, 1H), 9,03 (brs, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 4H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70-3,90 (m, 2H), 2,20-2,45 (m, 4H), 1,65-1,90 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₅H₂₄FNO₃ [M + H]⁺ 406, valor medido 406.

Realización 24

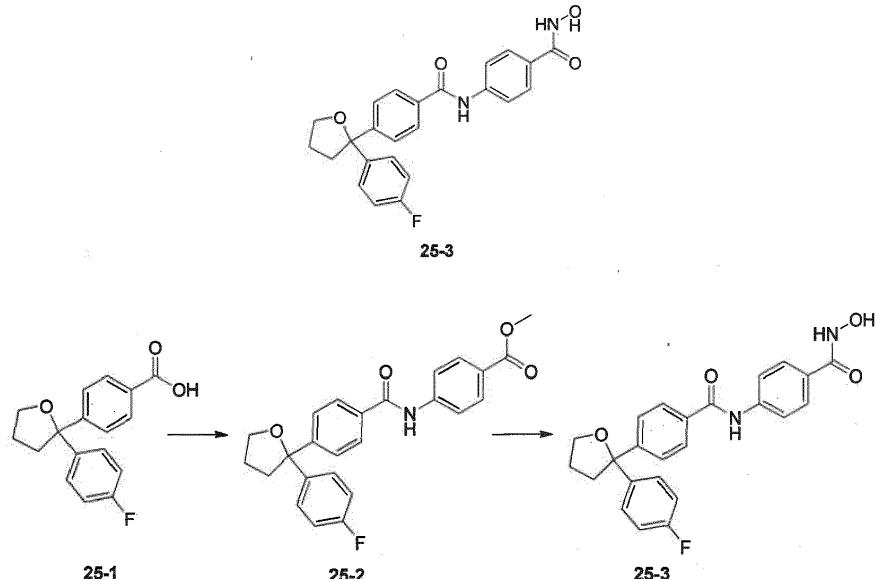


- 25 Etapa 1: Bajo protección de N₂, se calentaron a 100 °C el compuesto **24-1** (300,00 mg, 934,06 µmoles, 1,00 eq), 4-aminobenzoato de metilo (141,19 mg, 934,06 µmoles, 1,00 eq), Xantphos (108,09 mg, 186,81 µmoles, 0,20 eq), Cs₂CO₃ (456,50 mg, 1,40 mmoles, 1,50 eq) y Pd₂(dba)₃ (85,53 mg, 93,41 µmoles, 0,10 eq) en solución de DMF (15,00 mL) y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL x 2), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto **24-2. MS ESI**, valor calculado para C₂₄H₂₂FNO₃ [M + H]⁺ 392, valor medido 392.

30

Etapa 2: A 25 °C, se añadieron gota a gota en secuencia NH₂OH.H₂O (2,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 2,00 mL) al compuesto **24-2** (250,00 mg, 638,67 µmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (2,00 mL) y MeOH (4,00 mL). Cuando se completó la adición, la reacción se continuó agitando a 20 °C durante 12 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el residuo se disolvió por DMSO (5 mL), la solución obtenida se purificó por HPLC preparativa (NH₄OH 0,1%) para dar el compuesto **24-3**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,88 (brs, 1H), 8,85 (brs, 1H), 8,50 (brs, 1H), 6,90-7,80 (m, 12H), 3,80-4,00 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₃ [M + H]⁺ 393, valor medido 393.

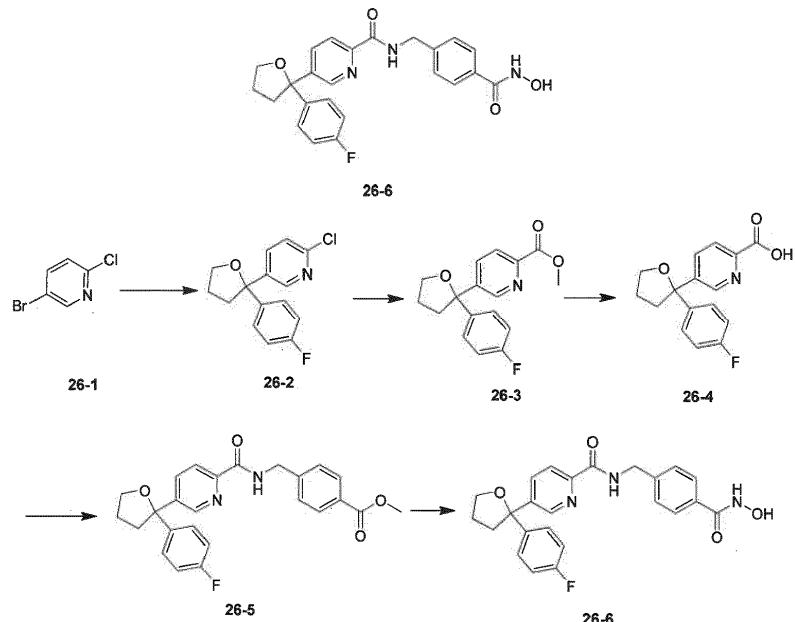
Realización 25



5 Etapa 1: Se agitaron a 20 °C durante 20 min el compuesto **25-1** (800,00 mg, 2,79 mmoles, 1,00 eq), HATU (1,59 g, 4,19 mmoles, 1,50 eq) y DIEA (722,26 mg, 5,59 mmoles, 976,03 μ L, 2,00 eq) en solución de MeCN (5,00 mL), luego se añadió 4-aminobenzoato de metilo (422,38 mg, 2,79 mmoles, 1,00 eq) a la solución anterior, luego se continuó agitando a esa temperatura durante 12 horas. El disolvente se separó por concentración a temperatura reducida, el sólido remanente se disolvió con EtOAc (80 mL) y luego se lavó, a su vez, con una solución de NaOH 2M (30 mL x 2) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtró y concentró a temperatura reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **25-2. MS ESI**,
10 valor calculado para C₂₅H₂₂FNO₄ [M + H]⁺ 420, valor medido 420.

15 Etapa 2: A 20 °C, se añadieron gota a gota en secuencia NH₂OH.H₂O (11,00 mL, solución al 50%) y solución de NaOH (2 M, 10,00 mL) al compuesto **25-2** (1,10 g, 2,62 mmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (10,00 mL) y MeOH (20,00 mL), cuando se completó la adición la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 12 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, el residuo se disolvió en DMSO (5 mL) hasta clarificación, la solución obtenida se purificó por HPLC preparativa (HCl al 0,1%) para dar el compuesto **25-3**. **1H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (brs, 1H), 10,39 (brs, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₄H₂₁FN₂O₄ [M + H]⁺ 421, valor medido 421.

Realización 26



Etapa 1: Bajo protección de N₂, a -70 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 12,47 mL, 1,20 eq) al compuesto **26-1** (5,00 g, 25,98 mmoles, 1,00 eq) en solución de tolueno (50,00 mL), cuando se completó la adición la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 30 minutos, luego se añadió 4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil-1-ona (5,21 g, 25,98 mmoles, 4,27 mL, 1,00 eq) a la suspensión amarilla anterior. Y la temperatura del sistema de reacción se elevó

5 a 15 °C, luego se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto **26-2. MS ESI**, valor calculado para C₁₅H₁₃ClFNO [M + H]⁺ 278, valor medido 278.

10 Etapa 2: La mezcla de compuesto **26-2** (1,00 g, 3,60 mmoles, 1,00 eq), DPPP (148,51 mg, 360,00 µmoles, 0,10 eq), Pd₂(dba)₃ (164,86 mg, 180,00 µmoles, 0,05 eq) y TEA (546,54 mg, 5,40 mmoles, 748,68 µL, 1,50 eq) en DMSO (10,00 mL) y MeOH (3,00 mL) se calentó a 80 °C, luego se agitó en atmósfera de CO (344,74 kPa (50 psi)) durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, luego se filtró y se concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **26-3. MS ESI**, valor calculado para C₁₇H₁₆FNO₃ [M + H]⁺ 302, valor medido 302.

15 Etapa 3: La solución mixta de compuesto **26-3** (1,00 g, 3,32 mmoles, 1,00 eq) y NaOH (265,60 mg, 6,64 mmoles, 2,00 eq) en MeOH (10,00 mL) y H₂O (10,00 mL), se calentó y se sometió a reflujo y se agitó durante 2 horas. Luego se separó el MeOH por concentración a temperatura reducida, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2), luego la fase acuosa se ajustó a pH = 6 usando ácido clorhídrico. Finalmente, la mezcla se concentró a temperatura reducida para dar el compuesto **26-4. MS ESI**, valor calculado para C₁₆H₁₄FNO₃ [M + H]⁺ 288, valor medido 288.

20 Etapa 4: Se agitaron a 20 °C durante 30 min el compuesto **26-4** (900,00 mg, 3,13 mmoles, 1,00 eq), HATU (1,79 g, 4,70 mmoles, 1,50 eq) y DIEA (1,21 g, 9,40 mmoles, 3,00 eq) en solución de MeCN (15,00 mL). Luego se añadió benzoato de 4-(aminometil)metilo (631,71 mg, 3,13 mmoles, 1,00 eq, hidrocloruro) a la solución anterior y se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a temperatura reducida, luego se diluyó con H₂O (80 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, seguido de filtración y concentración a presión reducida. El producto finalmente se pasó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 5/1 a 3/1) para dar el compuesto **26-5. MS ESI**, valor calculado para C₂₅H₂₃FN₂O₄ [M + H]⁺ 435, valor medido 435.

25 Etapa 5: A 0°C, se añadieron gota a gota en secuencia NH₂OH.H₂O (47,04 mg, 460,34 µmoles, 2,00 mL, solución al 50%) y una solución de NaOH (2 M, 230,17 µL) al compuesto **26-5** (200,00 mg, 460,34 µmoles, 1,00 eq) en solución de DCM (2,00 mL) y MeOH (4,00 mL), después de completar la adición la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 3 horas. La mayor parte del disolvente se separó por concentración a presión reducida, luego se disolvió en DMSO (5 mL) hasta clarificación, la solución obtenida se purificó por HPLC preparativa (HCl 0,05%) para dar el compuesto **26-6. ¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (brs, 1 H), 10,22 (brs, 1 H), 9,35 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,89 (qd, J = 7,2, 5,1 Hz, 2H). **MS ESI**, valor calculado para C₂₄H₂₂FN₃O₄ [M + H]⁺ 436, valor medido 436.

Ejemplo experimental 1: evaluación in vitro

30 El grado de desacetilación del sustrato acetilado se determinó detectando los cambios en la intensidad de la señal fluorescente en la microplaca de 384 pocillos utilizando el lector de microplacas EnVision®, como referencia para evaluar el efecto inhibidor del compuesto sobre la histona desacetilasa (HDAC) se usó el valor IC50 de la concentración inhibidora media del compuesto inhibidor.

1. Etapas y métodos del ensayo

1.1 Dilución del compuesto y carga de la muestra

45 El compuesto se diluyó con DMSO a 2 mM, y luego se agregó a la placa de compuestos de 384 pocillos, luego la solución se diluyó 3 veces, 10 gradientes y pocillos doblemente duplicados usando una estación de trabajo de líquidos automatizada Bravo; luego se transfirieron 0,15 µL del compuesto desde la placa de compuestos de 384 pocillos a la placa de ensayos de 384 pocillos mediante el manipulador de líquidos Echo.

50 1.2 Configuración del tampón de ensayo: la configuración contiene Hepes 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA al 0,05%, TCEP 0,5 mM de tampón de ensayo 1X, cada uno de los cuales está representado por su concentración final.

1.3 Configuración de la mezcla de enzimas 1,5x

55 La histona desacetilasa de disolución rápida se añadió al tampón de ensayo 1X y se mezcló bien. La mezcla de enzimas 1,5x se añadió a una placa de ensayos de 384 pocillos hasta 20 µL, se mezcló mediante centrifugación, se colocó en una incubadora a 23 °C y la enzima se incubó con el compuesto durante 20 minutos.

Configuración de mezcla de sustrato 3x

La solución de sustrato 3x se configuró con tampón de ensayo 1x y luego se mezcló bien. Se agregaron 10 µL a una placa de ensayos de 384 pocillos, se mezclaron por centrifugación y se colocaron en una incubadora a 23 °C durante 90 minutos para que reaccionaran.

5 1.5 Preparación de la mezcla de terminación

La mezcla de terminación de tripsina y el compuesto positivo SAHA (Vorinostat, vorinostat) se configuró con tampón de ensayo 1x y se mezcló bien. La reacción se terminó agregando 30 µL a una placa de ensayos de 384 pocillos, luego se centrifugó y se colocó en una incubadora a 23 °C durante 60 minutos.

1.6 Lecturas

10 Después de terminar la reacción durante 60 minutos, la placa de ensayos de 384 pocillos se colocó en un lector de microplacas Envision y se leyó el valor de fluorescencia.

1.7 Análisis de datos: Los datos se analizaron utilizando el software XLfit5 para calcular el valor IC50 del compuesto.

Tabla 1. Resultados del ensayo de cribado in vitro de los compuestos de la invención

Los compuestos formados mediante la realización	HDAC 6 IC50 (nM)	HDAC 1 IC50 (nM)
Realización 1	A	D
Realización 2	A	D
Realización 3	A	C
Realización 4	A	C
Realización 5	A	C
Realización 6	A	C
Realización 7	A	D
Realización 8	A	D
Realización 9	C	D
Realización 10	B	D
Realización 11	A	C
Realización 12	A	C
Realización 13	A	C
Realización 14	A	C
Realización 15	A	C
Realización 16	A	C
Realización 17	A	C
Realización 18	A	C
Realización 19	A	C
Realización 20	A	C
Realización 21	A	C
Realización 22	A	C
Realización 23	B	D
Encarnación 24	B	D
Realización 25	B	D
Realización 26	A	C

15 Observaciones: A≤10nM; 10nM<B≤50nM; 50nM<C≤200nM; D>200nM.

Conclusión: El efecto inhibidor del compuesto de la presente invención sobre HDAC6 es significativo, mientras que el efecto inhibidor sobre HDAC1 es débil, lo que muestra la propiedad de alta selectividad.

Ejemplo experimental 2: Evaluación farmacocinética de los compuestos

Propósito del experimento: Ensayar la farmacocinética del compuesto en perros Beagle maile

Materiales experimentales: Beagle (macho, 6-15 kg, 6 meses - 4 años, Marshall Bioresources, Beijing, China)

Operación experimental

- 5 Las características farmacocinéticas del Beagle después de la administración oral del compuesto se ensayaron mediante un esquema estándar. En el experimento, el compuesto candidato se formuló en una suspensión uniforme y se administró a un perro Beagle por administración oral única. El menstruo oral estaba formado por una cierta proporción de solución acuosa de aceite de ricino polietilenglicol-polioxietileno. Se recolectaron muestras de sangre dentro de las 24 horas, luego se centrifugaron a 3000 g durante 10 minutos, se separó el sobrenadante para obtener 10 muestras de plasma, se agregaron 30 μ L de muestras de plasma a 300 μ L de solución de patrón interno en acetonitrilo para precipitar la proteína, se obtuvieron 30 μ L de sobrenadante después de agitar formando vórtice y centrifugar, y luego se agregó un volumen igual de agua, seguido de agitación y centrifugación durante otro tiempo para recolectar el sobrenadante, y la concentración plasmática se analizó cuantitativamente mediante análisis LC-MS/MS, y se 15 calcularon los parámetros farmacocinéticos, tales como la concentración máxima, el tiempo para alcanzar la concentración máxima, la vida media y el área bajo la curva de administración.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Resultados de las pruebas farmacocinéticas

Candidato (compuestos de la realización)	Tasa de aclaramiento (mL/min/kg)	Media vida $T_{1/2}$ (h)	Concentración integrada AUC (nM.h)	Biodisponibilidad F (%)
Realización 26	16,0	2,14	13340	53,1

Conclusión: el compuesto de la presente invención muestra un buen índice farmacocinético canino único o parcial.

20 **Ejemplo experimental 3: Estudio farmacodinámico in vivo de administración en combinación con ixazomib en modelo SCID CB-17 de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células MM.1S de mieloma humano**

1. Propósito del experimento

- Los inhibidores de HDAC se usan ampliamente en una variedad de cánceres y se pueden combinar con una variedad de fármacos para mejorar el efecto terapéutico del fármaco, que es un objetivo antitumoral bien reconocido. Los inhibidores de HDAC se usan ampliamente en una variedad de cánceres y se pueden combinar con una variedad de medicamentos para mejorar el efecto terapéutico del fármaco, tal como la combinación de panobinostat y el inhibidor del proteasoma bortezomib puede mejorar el efecto terapéutico contra el mieloma múltiple y reducir significativamente la toxicidad.

- 25 El propósito de este experimento fue investigar el efecto terapéutico in vivo de los compuestos de la presente invención en combinación con el inhibidor del proteasoma Ixazomib en xenoinjertos subcutáneos de células MM.1S de mieloma humano en el modelo CB-17 SCID.

30 2. Métodos y etapas de los experimentos

2.1 Cultivo de células

- 35 Se cultivaron in vitro células de mieloma humano MM.1S en una sola capa, el medio de cultivo fue medio RPMI-1640 (proveedor: Gibco; Cat. No. 22400-089) complementado con suero fetal bovino al 10%, 37 °C, incubadora con CO₂ al 5%. Luego se realizó el pasaje por digestión rutinaria con tripsina-EDTA dos veces por semana. Cuando la tasa de saturación celular alcanzó el 80%-90%, las células se recolectaron, contaron e inocularon.

2.2 Inoculación de células tumorales

- 40 Se inocularon por vía subcutánea 0,2 mL de células MM.1S 5×10^6 en el dorso derecho de cada ratón (Beijing Weitong Lihua Biotechnology Co., Ltd., hembra, 6-8 semanas de edad) (PBS:Matrigel = 1:1)). La administración por grupos se inició cuando el volumen tumoral promedio alcanzó 100-150 mm³.

2.3 Configuración de los compuestos candidatos

Tabla 3. Métodos de configuración de los compuestos candidatos

Compuesto	Envasado	Métodos de configuración	Concentración (mg/mL)	Condición de almacenamiento
Menstruo	--	Se colocaron 2,5 mL de dimetilsulfóxido en un matraz aforado de 50,0 mL y se añadieron 47,5 mL de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10% y se agitó con vórtice hasta obtener una solución transparente.	-	4 °C
Realización 26, 30 mg/kg	3501,04 mg/vial	Se pesaron 53,38 mg del compuesto de la realización 26 en una botella dispensadora marrón, se agregaron 875 µL de dimetilsulfóxido, se agitó con vórtice para mezclar bien, luego se agregaron 16,625 mL de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10%, seguido de agitación con vórtice y ultrasonidos para obtener una solución clara y transparente.	3,0	4 °C
Ixazomib, 4 mg/kg	100,80 mg/vial	Se pesaron 2,83 mg de ixazomib en un vial dispensador marrón y se agregaron 7,001 mL de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 5%, seguido de agitación con vórtice y ultrasonidos para obtener una solución clara y transparente.	0,4	4 °C

Observaciones: los medicamentos deben mezclarse bien suavemente antes de administrarlos al animal.

2.4 Observación diaria de los animales de experimentación

5 Los animales fueron monitoreados diariamente respecto a la salud y la mortalidad, los ensayos de rutina incluyeron observaciones del crecimiento tumoral y los efectos del tratamiento con medicamentos en el desempeño animal, tales como actividades conductuales, ingesta de alimentos (inspección visual solamente), cambio de peso (medido cada dos días), signos de apariencia u otras condiciones anormales. Se registró el número de muertes de animales y efectos secundarios en el grupo en función del número de animales en cada grupo.

10 2.5 Medición tumoral e índice experimental

El índice experimental es investigar si el crecimiento del tumor se inhibe, retrasa o cura. Los diámetros de los tumores se midieron con calibres Vernier tres veces por semana. El volumen del tumor se calcula mediante: $V = 0,5a \times b^2$, donde a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

15 El efecto antitumoral del compuesto se evaluó por la TGI (%) o la tasa relativa de crecimiento tumoral T/C (%). TGI (%), que refleja la tasa de inhibición del crecimiento tumoral. TGI (%) se calcula mediante: $TGI (\%) = ((1 - (\text{el volumen tumoral promedio al final de un grupo de tratamiento} - \text{el volumen tumoral promedio al comienzo del grupo de tratamiento})) / (\text{el tumor promedio al final del tratamiento del grupo testigo con disolvente} - \text{el tumor promedio al comienzo del tratamiento del grupo testigo con disolvente})) \times 100\%$.

20 Tasa relativa de crecimiento tumoral T/C (%): la fórmula de cálculo es la siguiente: $T/C\% = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : RTV del grupo de tratamiento; C_{RTV} : RTV del grupo testigo negativo). El volumen relativo del tumor (RTV) se calculó de acuerdo con los resultados de la medición del tumor, la fórmula de cálculo fue $RTV = V_t / V_0$, donde V_0 es el volumen tumoral promedio medido en el momento de la administración grupal (es decir, d_0), y V_t es el volumen tumoral promedio medido para una determinada medida, T_{RTV} y C_{RTV} tomaron datos del mismo día.

25 Los tumores se pesaron después del final del experimento y se calculó el porcentaje de T/C_{peso} . T_{peso} y C_{peso} representan los pesos de los tumores del grupo al que se administró el fármaco y del grupo testigo menstruo, respectivamente.

3. Análisis estadístico

30 El análisis estadístico incluye la media y el error estándar (SEM) del volumen del tumor en cada momento para cada grupo. El grupo de tratamiento mostró el mejor efecto terapéutico el día 21 después de la administración al final del ensayo, por lo que se realizó un análisis estadístico basado en estos datos para evaluar la diferencia entre los grupos. Se usó la prueba t para la comparación entre los dos grupos, y se usó ANOVA unidireccional para la comparación entre tres o más grupos. Si había una diferencia significativa en los valores de F, la prueba se realizó por el método de Games-Howell. Si no hubo ninguna una diferencia significativa en los valores de F, se usó el método de Dunnet (bilateral) para el análisis. Todo el análisis de datos se realizó con SPSS 17.0. Se consideró diferencia significativa si $p < 0,05$.

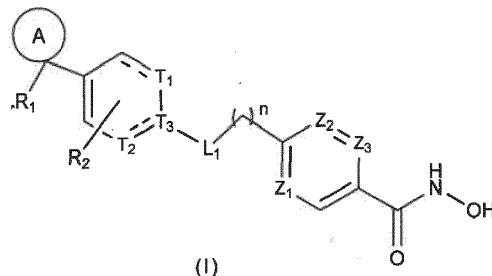
4. Resultados experimentales y discusión

En los experimentos, los presentes inventores han evaluado el efecto terapéutico *in vivo* del compuesto de la realización 26 administrado en combinación con Ixazomib en un modelo de xenoinjerto de células MM.1s de mieloma humano. Se indican los datos de volumen tumoral de este grupo en diferentes momentos. El día 21 después de que comenzara la administración, el volumen tumoral de los ratones con tumor en el grupo testigo con disolvente alcanzó 2611 mm³, y el compuesto candidato Ixazomib (4 mg/kg) administrado solo tuvo un efecto antitumoral significativo en comparación con el grupo testigo con disolvente (T/C = 34,97%, TGI = 68,65%, p = 0,030), con un volumen tumoral de 916 mm³. El grupo administrado con el compuesto de la realización 26 (30 mg/kg) e ixazomib (4 mg/kg) combinados tuvo un efecto antitumoral significativo en comparación con el grupo testigo con disolvente (T/C = 8,34%, TGI = 96,88%, p = 0,001). El volumen tumoral fue de 218 mm³.

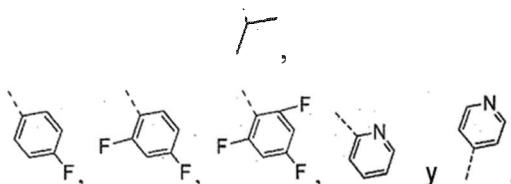
En resumen, en el modelo de xenoinjerto de células MM.1S de mieloma humano, en comparación con el grupo testigo de disolvente, el grupo administrado con el compuesto de la realización 26 (30 mg/kg) e ixazomib (4 mg/kg) combinados tiene el mejor efecto de inhibición tumoral. Los ratones mostraron buena tolerancia y ninguna pérdida de peso significativa.

REIVINDICACIONES

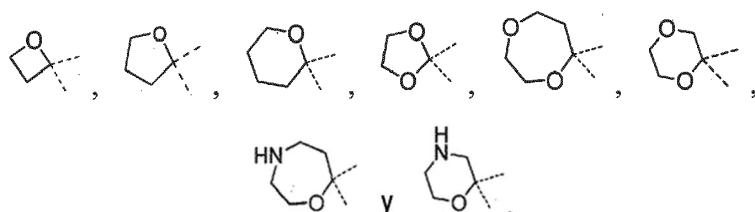
1. Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o una forma geométrica o estereoisómera específica del mismo,



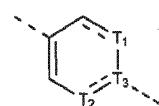
- 5 \diagup es un enlace simple o un enlace doble;
 n es 0 o 1;
 cada uno de T_1 , T_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH , CH_2 , $-C(=O)-$ y N ;
 T_3 es C o N ;
 cada uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 es independientemente CH o N ;
- 10 L₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple, $-NH-$ y $-C(=O)-NH-$;
 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, fenilo o heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R;
 R₂ es $-H$, F , Cl , Br o I ;
 el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;
- 15 R es F , Cl , Br o I ;
 el "hetero" en heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros es independientemente $-NH-$, N u $-O-$;
 en cualquiera de los casos anteriores, el número de heteroátomos o grupo con heteroátomos es independientemente 1, 2 o 3, respectivamente.
- 20 2. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según la reivindicación 1, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en CH_3 ,



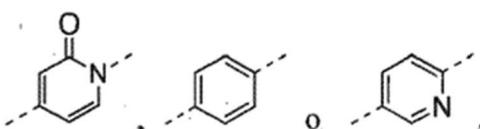
- 25 3. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



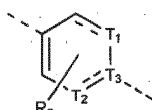
4. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la unidad estructural



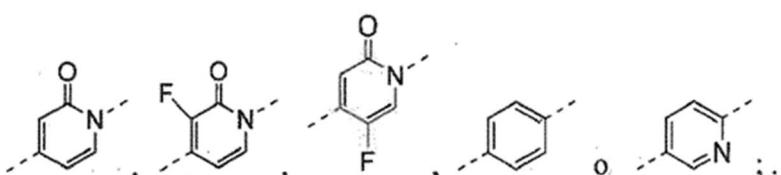
es



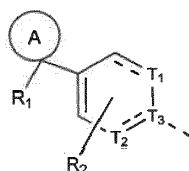
5. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unidad estructural



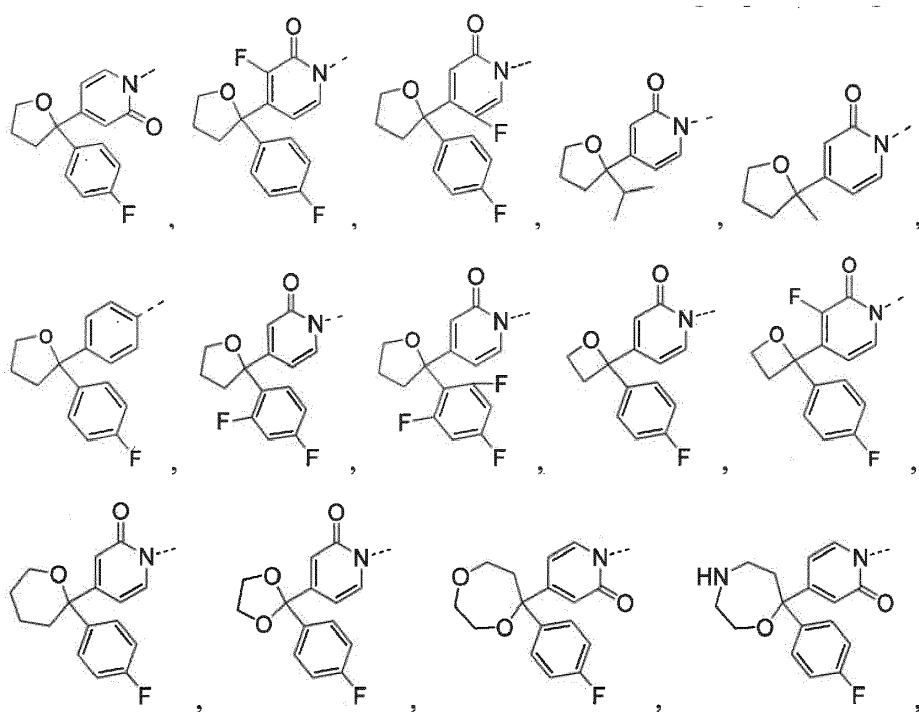
es

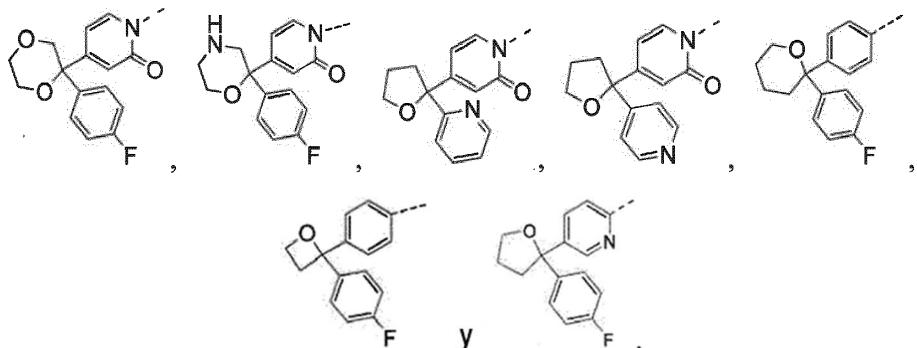


10. 6. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unidad estructural



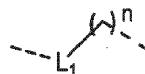
se selecciona del grupo que consiste en



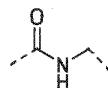


7. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unidad estructural

5



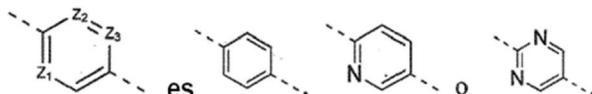
se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -NH-, -C(=O)-NH-,



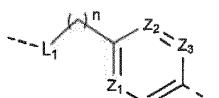
y



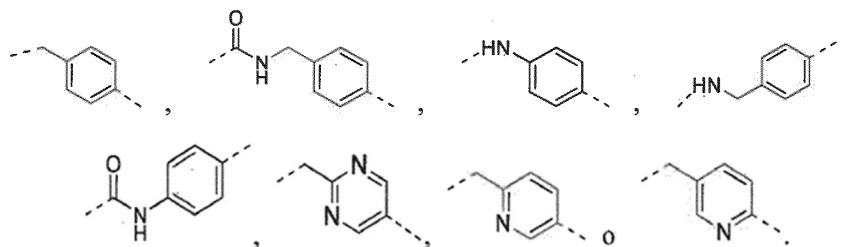
10 o, la unidad estructural



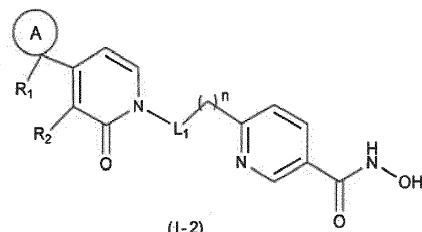
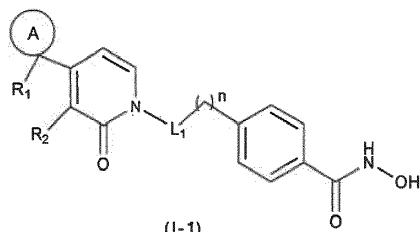
8. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unidad estructural



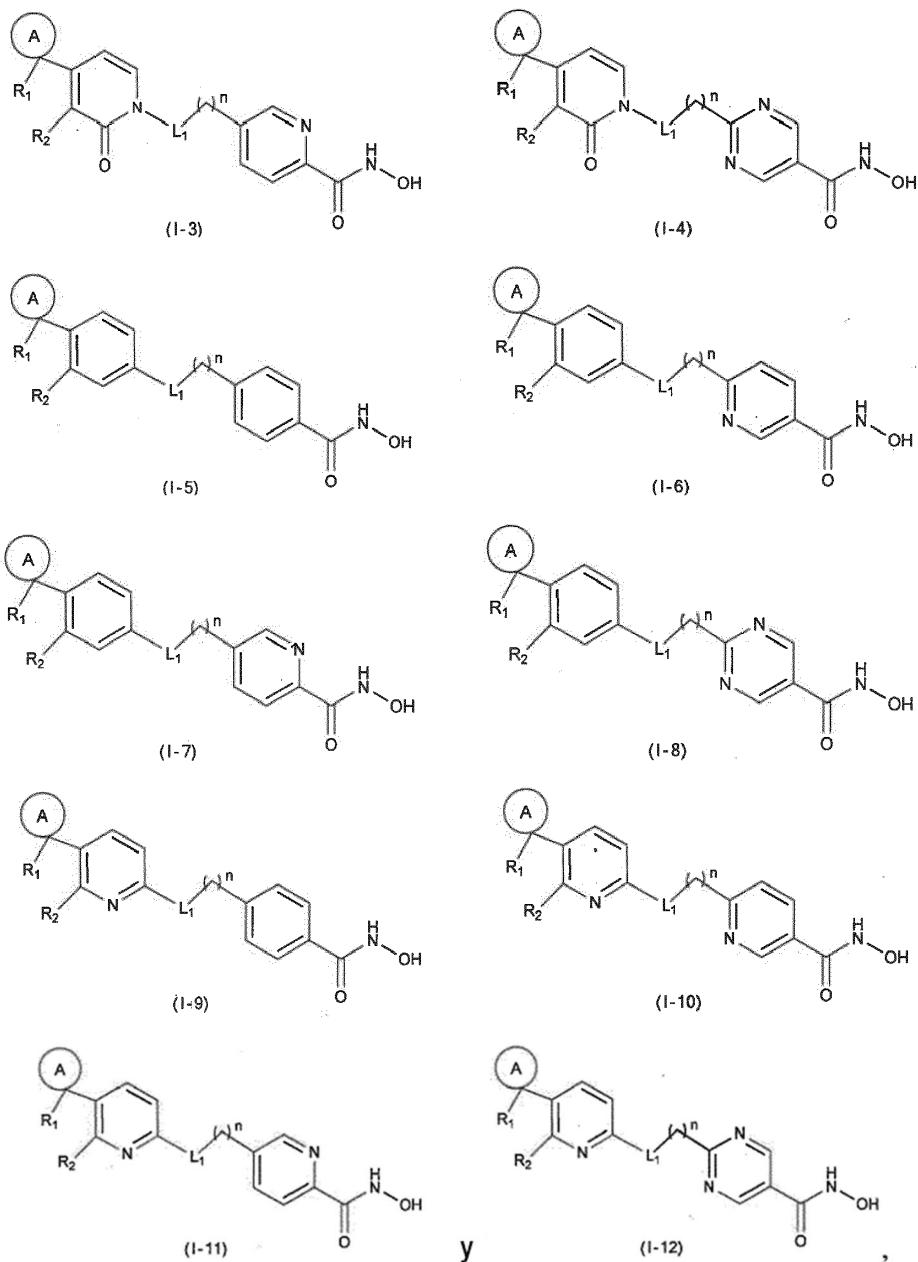
15 es



9. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que se selecciona del grupo que consiste en



20

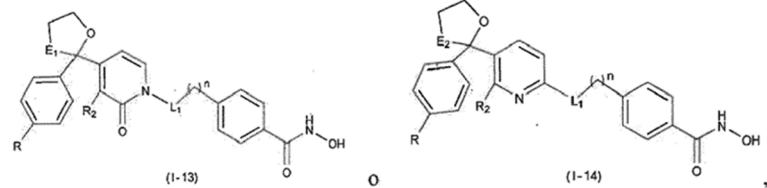


5

en donde, el anillo A, R, R₂, L₁ y n son como se definen en la reivindicación 1;

R1 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

10. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la forma geométrica o estereoisómera específica del mismo según la reivindicación 9, que es



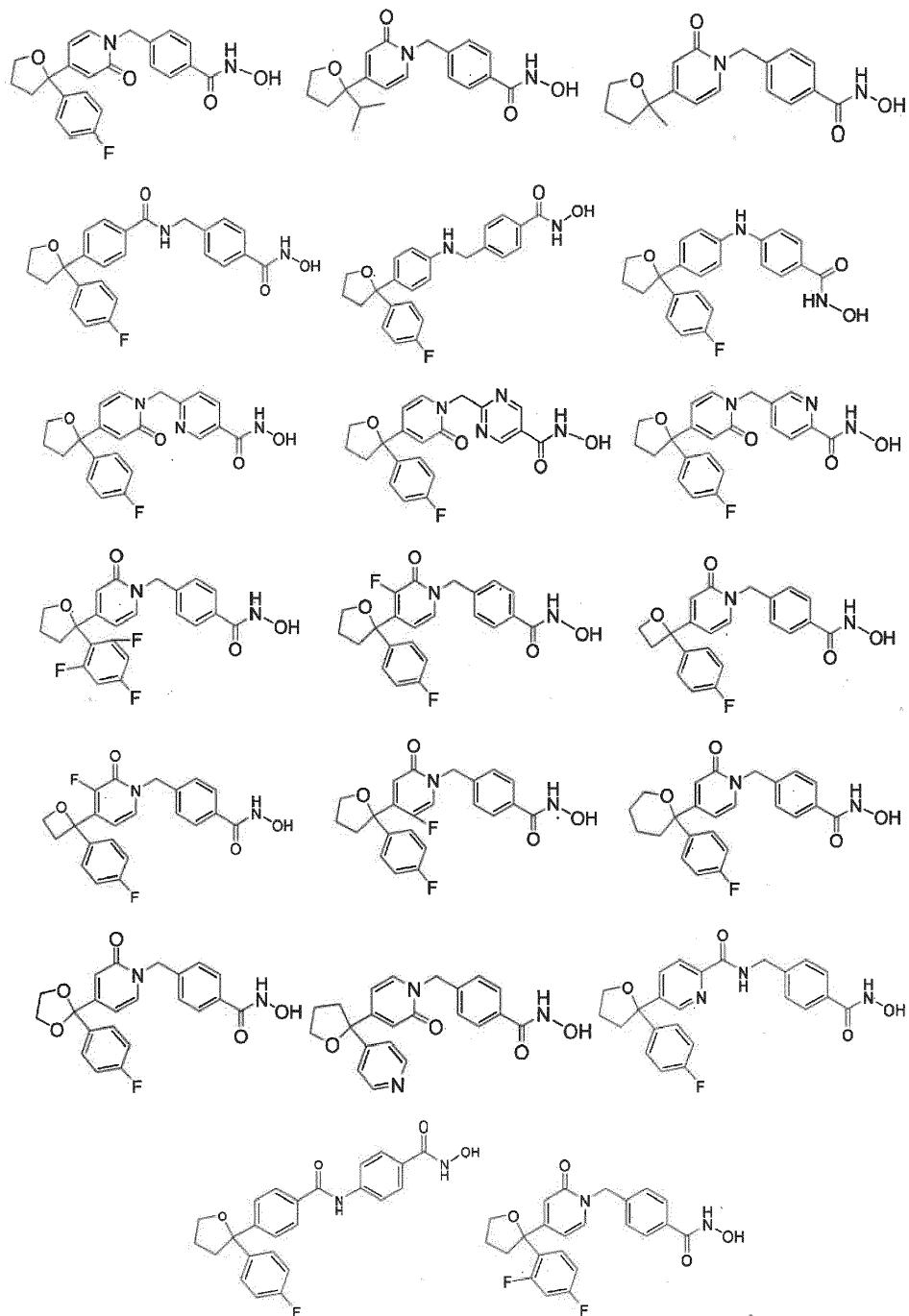
10

en donde,

cada uno de E_1 , E_2 es independientemente $-O-$, $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

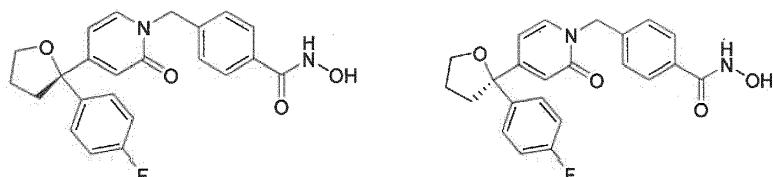
R, R₂, L₁ y n son como se definen en la reivindicación 1.

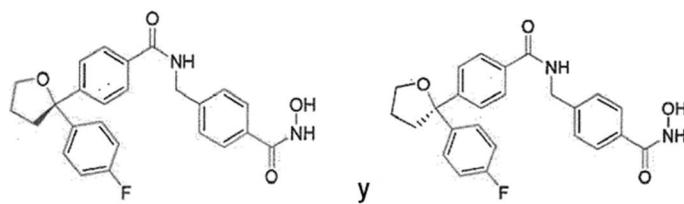
11. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en



5

10 12. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del isómero geométrico o estereoisómero específico del mismo según la reivindicación 11, se selecciona del grupo que consiste en





13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 como ingrediente activo, así como un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 14. Método para inhibir HDAC6 usando el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición según la reivindicación 13, excluyendo el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.
15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición según la reivindicación 13 para uso en el tratamiento del mieloma múltiple.
- 10 16. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 e Ixazomib.