

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 664**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 491/20** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01)  
**A61K 31/706** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2020 PCT/CN2020/129603**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2021 WO21098691**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2020 E 20889927 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024 EP 4063364**

54 Título: **Compuestos de pirrolotriazina que actúan como inhibidor de MNK**

30 Prioridad:

**18.11.2019 CN 201911129114**  
**24.04.2020 CN 202010329964**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.01.2025**

73 Titular/es:

**JUMBO DRUG BANK CO., LTD. (100.00%)**  
**No. 18, Section 2, Bio-city Middle Road**  
**High-tech Zone Chengdu Sichuan 610000, CN**

72 Inventor/es:

**WU, LINGYUN;**  
**WEI, XIAWEI;**  
**YANG, PENG;**  
**ZHAO, LELE;**  
**ZHANG, CHEN;**  
**JIANG, NING;**  
**ZHENG, WEI;**  
**LI, JIAN y**  
**CHEN, SHUHUI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 993 664 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

Compuestos de pirrolotriazina que actúan como inhibidor de MNK

5 La presente divulgación reivindica prioridad sobre:

la solicitud de patente china CN201911129114.5 presentada el 18 de noviembre de 2019, y

la solicitud de patente china CN202010329964.6 presentada el 24 de abril de 2020.

10

**Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a compuestos de pirrolotriazina como inhibidores de cinasa que interactúa con MAP cinasa (MNK) y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y al uso de los mismos en la preparación de medicamentos como inhibidores de MNK. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

**Antecedentes**

20 La cinasa que interactúa con proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa que interactúa con MAP cinasa, o MNK para abreviar) es una proteína serina/treonina cinasa. Existen cuatro subtipos para MNK humana, concretamente MNK1a y MNK1b expresadas por el gen MNK1, y MNK2a y MNK2b expresadas por el gen MNK2, respectivamente. Los 4 subtipos contienen una secuencia de señal de localización nuclear (NLS) y una secuencia para la unión a eIF4G en el extremo N-terminal y, por tanto, pueden entrar en un núcleo celular para desempeñar un papel, y reconocer y unirse a eIF4E aguas abajo. Los subtipos MNK1a y MNK2a tienen un sitio de unión para MAPK en el extremo C-terminal, y pueden activarse mediante fosforilación de ERK y p38 aguas arriba. La secuencia de señal de exportación nuclear (NES) en el extremo C-terminal de MNK1a hace que esté ampliamente presente en el citoplasma, mientras que los otros 3 subtipos están presentes principalmente en el núcleo.

30

El factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) es una proteína de unión a caperuza, y puede reconocer específicamente la estructura de caperuza en el extremo 5' del ARNm y es un factor de iniciación importante en la traducción de proteínas. eIF4E fosforilado en S209 puede promover la traducción de proteínas aguas abajo, incluyendo principalmente c-MYC, ciclina D1, VEGF, FGF, y proteínas antiapoptosis tales como mcl-1 y Bcl-2. La expresión de eIF4E está regulada por incremento en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma del conducto pancreático y otros tumores malignos. MNK es la única cinasa que se sabe que puede fosforilar eIF4E. Además, MNK se localiza en una intersección de múltiples rutas de señalización implicadas en tumores e inmunes, tales como RAS y receptor de células T (TCR), y puede controlar selectivamente la transcripción de reguladores de respuestas inmunitarias antitumorales. La actividad de MNK y la activación de eIF4E son críticas para el desarrollo y la progresión tumorales, pero no lo son necesariamente para células normales. Por tanto, se espera que un inhibidor selectivo de MNK se convierta en un fármaco antitumoral con baja toxicidad.

35

40

eFT508 (documentos WO2015/200481; WO2016/172010; WO2017/075394; WO2017/075412; WO2017/087808; WO2017/117052; WO2018/152117; WO2018/218038) es un inhibidor selectivo de MNK oral que está siendo desarrollado por EFFECTOR THERAPEUTICS INC. La investigación ha demostrado que eFT508 puede inhibir selectivamente la expresión de PD-1, LAG3 e IL-10, y mejorar la función de las células T citotóxicas sin afectar a la proliferación de células T normales. Estudios preclínicos han encontrado que la combinación de eFT508 y anticuerpo monoclonal contra PD-1 puede potenciar la eficacia y aumentar la tasa de respuesta. El ensayo clínico de fase I del fármaco se ha completado y mostró buena seguridad; actualmente, la monoterapia para tumores hematológicos y cáncer de próstata con tendencia está en ensayo clínico de fase II, la terapia combinada con anticuerpo monoclonal avelumab para cáncer colorrectal con estabilidad de microsatélites (MSS CRC) está en ensayo clínico de fase II, y la terapia combinada con terapia de PD-1/PD-L1 (para pacientes que se tratan con terapia de PD-1/PD-L1 sola antes y que han tenido progresión de la enfermedad o ningún alivio completo o parcial) para tumores sólidos está en ensayo clínico de fase II. Los documentos WO 2018/134335, WO 2015/091156, CN 106 795 162 y Siegfried H. Reich *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 61, n.º 8, páginas 3516-3540, también se refieren a compuestos que actúan como inhibidores de MNK1 o MNK2.

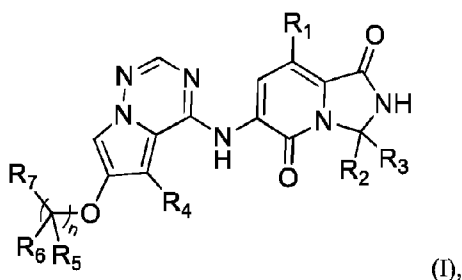
50

55

**Sumario**

60

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que: R<sub>1</sub> es H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el átomo de carbono unido a los mismos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o piperidinilo, en el que el ciclopentilo, ciclohexilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R<sub>a</sub>;

10 cada R<sub>a</sub> es independientemente H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

15 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>7</sub> es pirrolidinilo, en el que el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R<sub>b</sub>;

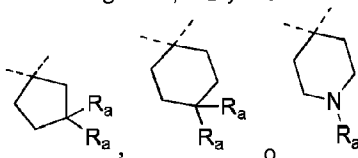
20 cada R<sub>b</sub> es independientemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

n es 1 ó 2.

25 En algunas realizaciones de la presente divulgación, cada R<sub>a</sub> descrito anteriormente es independientemente H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

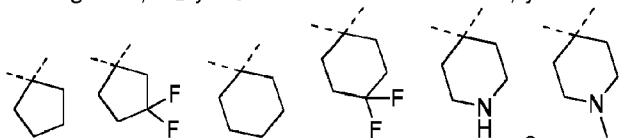
En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> descritos anteriormente son cada uno independientemente H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

30 En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> descritos anteriormente, junto con el átomo de

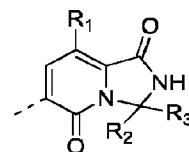


carbono unido a los mismos, forman se definen en el presente documento.

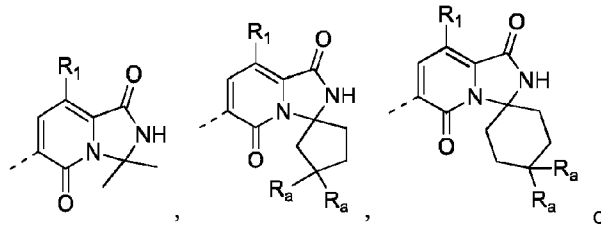
En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> descritos anteriormente, junto con el átomo de



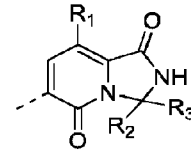
35 carbono unido a los mismos, forman variables son tal como se definen en el presente documento.



En algunas realizaciones de la presente divulgación, la unidad estructural descrita

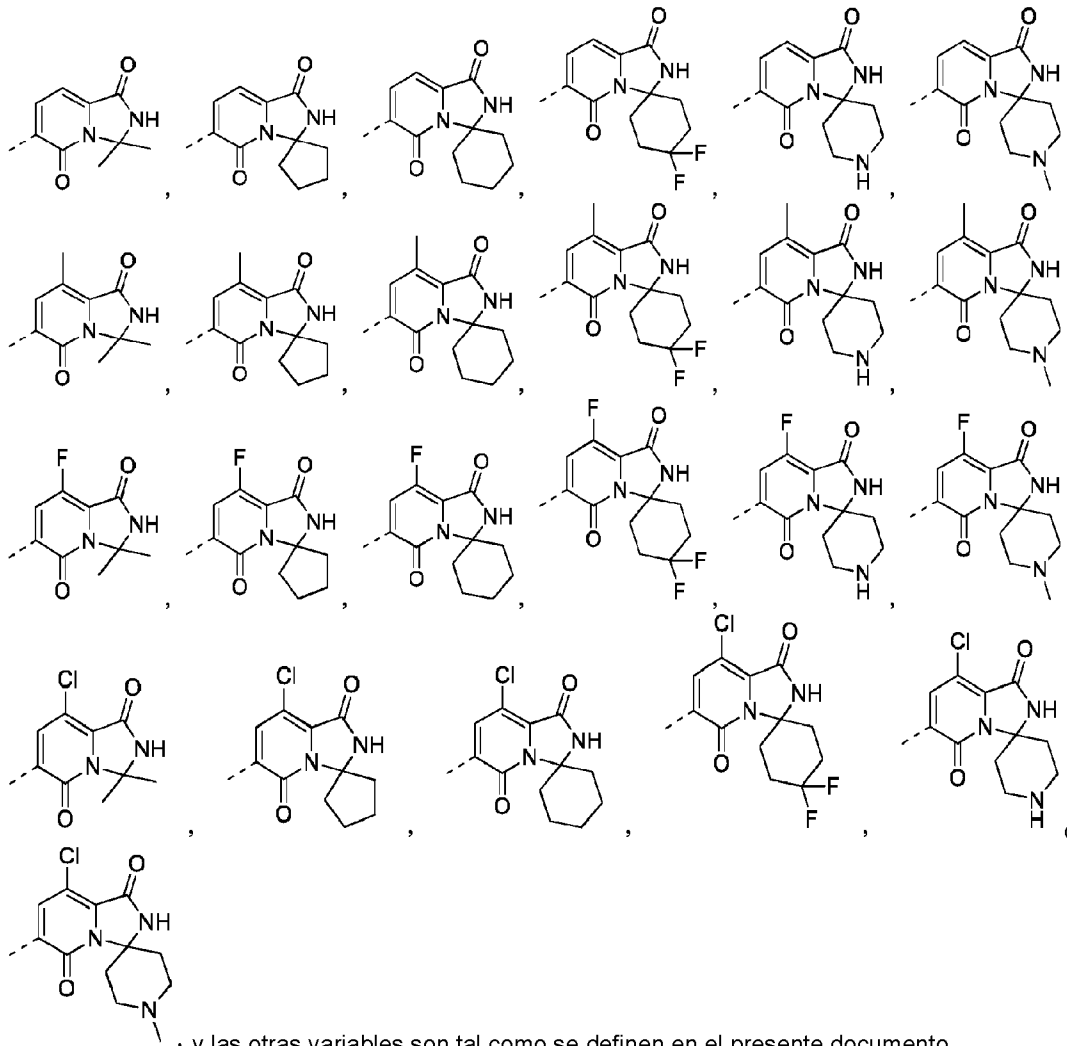


anteriormente es , y R<sub>1</sub>, R<sub>a</sub> y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.



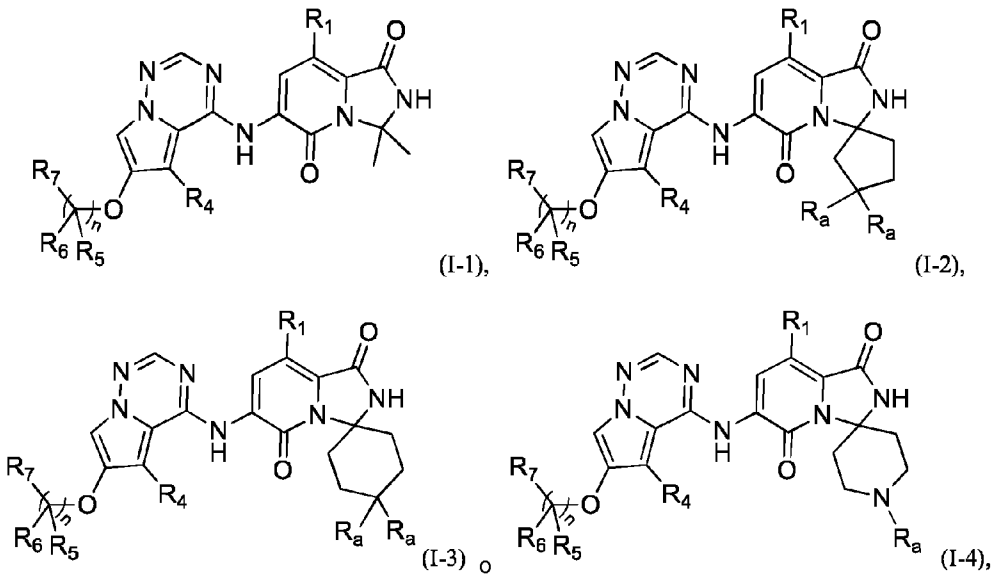
5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la unidad estructural anteriormente

descrita es



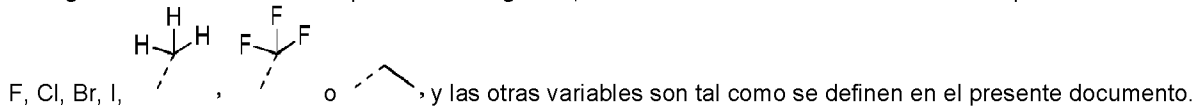
10 , y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto descrito anteriormente tiene una estructura mostrada como una cualquiera de las fórmulas estructurales (I-1) a (I-4):



5 en las que R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>a</sub> y n son tal como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, cada R<sub>b</sub> descrito anteriormente es independientemente H,



10 En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>7</sub> descrito anteriormente es o , en el que y están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 R<sub>b</sub>, y R<sub>b</sub> y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

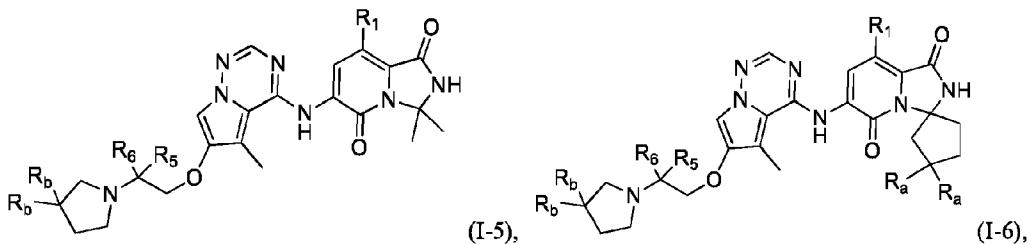
15 En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>7</sub> descrito anteriormente es o , y R<sub>b</sub> y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

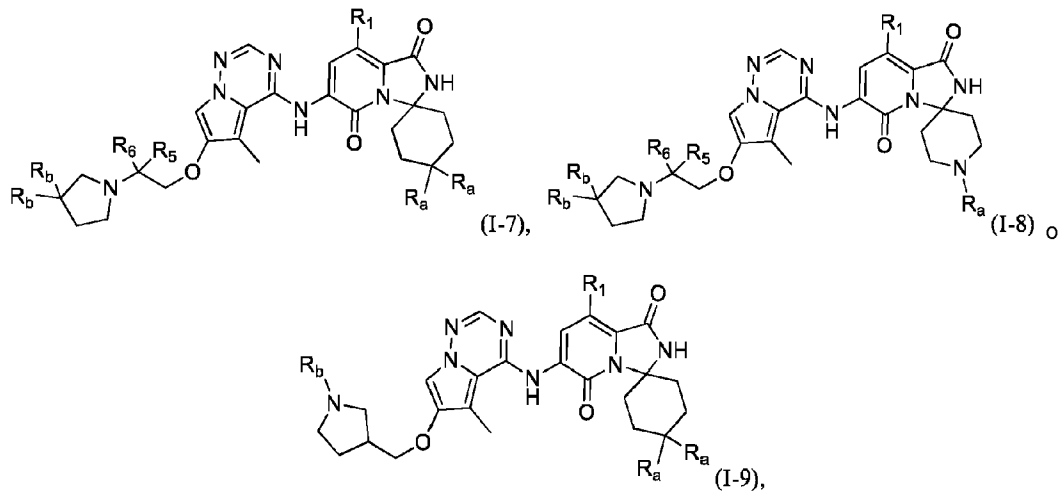
En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>7</sub> descrito anteriormente es , , o , y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

20


En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>4</sub> es H o -CH<sub>3</sub>, y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

25 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto descrito anteriormente tiene una estructura mostrada como una cualquiera de las fórmulas estructurales (I-5) a (I-9):






5 en las que R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son tal como se definen en el presente documento.

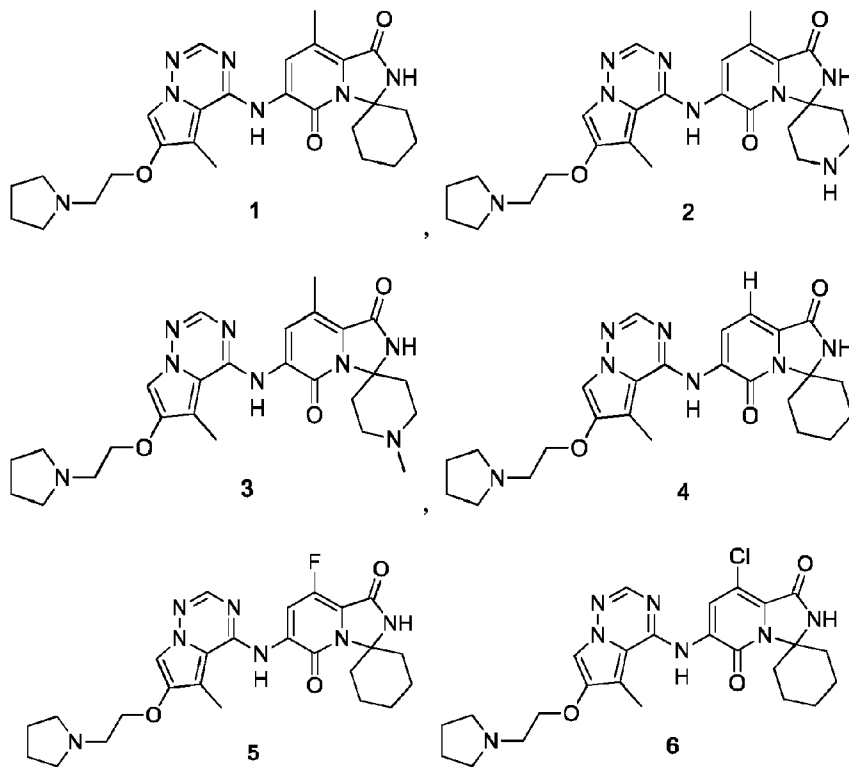
En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>1</sub> descrito anteriormente es H, F, Cl o , y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

10 En algunas realizaciones de la presente divulgación, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> descritos anteriormente son cada uno

independientemente H o , y las otras variables son tal como se definen en el presente documento.

Todavía algunas otras realizaciones de la presente divulgación se derivan de cualquier combinación de las variables descritas anteriormente.

15 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto descrito anteriormente es un compuesto de una fórmula a continuación:



20



presente documento tengan los siguientes significados. Un término o una expresión particular, a menos que se defina específicamente lo contrario, no debe considerarse incierto o poco claro, sino que debe interpretarse según su significado habitual. Cuando se hace referencia a un nombre comercial, se pretende que se haga referencia a su producto comercial correspondiente o a su principio activo.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto dado a conocer en el presente documento, que se prepara a partir del compuesto que tiene sustituyentes particulares dados a conocer en el presente documento y un ácido o una base relativamente no tóxica. Cuando el compuesto dado a conocer en el presente documento contiene un grupo funcional relativamente ácido, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto un compuesto de este tipo con una cantidad suficiente de una base en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto dado a conocer en el presente documento contiene un grupo funcional relativamente básico, puede obtenerse una sal de adición de ácido poniendo en contacto un compuesto de este tipo con una cantidad suficiente de un ácido en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, radical bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico y ácido fosforoso, y similares; y sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como 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. También se incluyen sales de aminoácidos (por ejemplo, arginina) y sales de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico. Determinados compuestos específicos dados a conocer en el presente documento contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir de un compuesto original que tiene un grupo ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan mediante el siguiente método: hacer reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.











40 El compuesto dado a conocer en el presente documento puede demostrar una estereoisomería o isomería geométrica específica. Todos estos compuestos se contemplan en el presente documento, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), y mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, tales como una mezcla enriquecida de enantiómeros o diastereoisómeros, todos los cuales están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Los sustituyentes tales como alquilo pueden tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación.

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

50 A menos que se indique lo contrario, el término "isómero *cis-trans*" o "isómero geométrico" resulta de la incapacidad de un enlace sencillo de un átomo de carbono del anillo o un doble enlace para girar libremente.

A menos que se indique lo contrario, el término "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros en los que cada una de las moléculas tiene dos o más centros quirales y no son imágenes especulares entre sí.

55 A menos que se indique lo contrario, "(+)" significa dextrorrotación, "(-)" significa levorrotación y "(±)" significa racemización.

60 A menos que se indique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace continuo en cuña () y un enlace discontinuo en cuña () , y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace continuo recto () y un enlace discontinuo recto () . Una línea ondulada () representa un enlace continuo en cuña () o un enlace discontinuo en cuña () , o una línea ondulada () representa un enlace continuo recto () y un enlace discontinuo recto () .

A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o "forma tautomérica" significa que diferentes isómeros funcionales están en equilibrio dinámico a temperatura ambiente y pueden convertirse rápidamente entre sí. Si es posible la tautomería (por ejemplo, en disolución), puede lograrse el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, un tautómero de protón, también conocido como tautómero prototrópico, incluye la interconversión por migración de protones, tal como isomería ceto-enol e isomería imina-enamina. Un isómero de valencia incluye la interconversión por recombinación de algunos electrones de enlace. Un ejemplo específico de la tautomería ceto-enol es la interconversión entre los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

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

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

Los isómeros *D* y *L* y los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse mediante síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si debe obtenerse un enantiómero de un determinado compuesto dado a conocer en el presente documento, el enantiómero puro deseado puede prepararse por síntesis asimétrica o derivatización usando un auxiliar quiral, en donde se separa la mezcla diastereoisomérica resultante y se escinde el 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 una base ópticamente activo apropiado para formar una sal del diastereoisómero, que luego se somete a resolución de diastereoisómeros a través de métodos convencionales en la técnica para adquirir el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero se aíslan generalmente a través de cromatografía usando una fase estacionaria quiral, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, carbamato generado a partir de aminas). Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener una proporción no natural de isótopo atómico en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede marcarse con un radioisótopo, tal como tritio (<sup>3</sup>H), yodo-125 (<sup>125</sup>I) o C-14 (<sup>14</sup>C). Como otro ejemplo, el hidrógeno puede sustituirse por deuterio para formar un fármaco deuterado, y el enlace formado por deuterio y carbono es más firme que el formado por hidrógeno habitual y carbono. En comparación con un fármaco no deuterado, el fármaco deuterado tiene las ventajas de un efecto secundario tóxico reducido, una estabilidad aumentada, una eficacia potenciada, una semivida biológica prolongada, y similares. Todas las variaciones isotópicas del compuesto descrito en el presente documento, ya sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación. "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o la circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o la circunstancia y casos en los que no lo hace.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos por sustituyentes que pueden incluir variantes de hidrógeno y deuterio, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un oxígeno (es decir, =O), significa que están sustituidos dos átomos de hidrógeno. La sustitución con oxígeno no se produce en grupos aromáticos. El término "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no. A menos que se especifique lo contrario, el tipo y el número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que esté permitido por las reivindicaciones y que sea químicamente alcanzable.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la constitución o estructura de un compuesto, la variable se define independientemente en cada caso. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, y la definición de R en cada caso es independiente. Además, una combinación de un sustituyente y/o una variante del mismo es permisible sólo si la combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

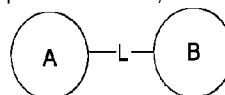
Cuando el número de un grupo de unión es 0, por ejemplo, -(CRR)<sub>0</sub>-, significa que el grupo de unión es un enlace sencillo.

Cuando una de las variables se selecciona de enlace sencillo, los dos grupos que se unen por esta variable se unen directamente. Por ejemplo, en A-L-Z, cuando L representa un enlace sencillo, significa que la estructura es realmente A-Z.

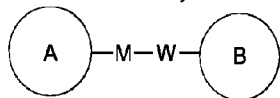
Cuando un sustituyente está ausente, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X en A-X está

ausente, la estructura es realmente A. Cuando no se especifica por qué átomo está conectado el sustituyente enumerado al grupo que va a sustituirse, el sustituyente puede conectarse a través de cualquier átomo del grupo. Por ejemplo, piridinilo como sustituyente puede estar conectado al grupo que va a sustituirse a través de cualquier átomo de carbono en el anillo de piridina.

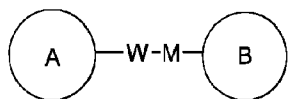
5 Cuando el grupo de unión enumerativo no indica la dirección para la unión, la dirección para la unión es



arbitraria. Por ejemplo, cuando el grupo de unión L contenido en es -M-W-, -M-W- puede unir el anillo A y el anillo B en una dirección igual al orden de lectura de izquierda a derecha para formar



, o unir el anillo A y el anillo B en una dirección opuesta para formar



10 Una combinación del grupo de unión, un sustituyente y/o una variante del mismo es permisible sólo si la combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

15 A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo tiene uno o más sitios conectables, uno cualquiera o más de los sitios del grupo pueden conectarse a otros grupos mediante enlaces químicos, siempre que esté permitido por las reivindicaciones.

El enlace químico que conecta el sitio a otro grupo puede representarse por un enlace continuo recto ( / ), un

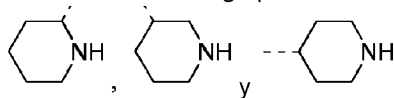
enlace discontinuo recto ( - - - ) o una línea ondulada ( ~ ). Por ejemplo, el enlace continuo recto en -OCH<sub>3</sub> se refiere a estar conectado a otro grupo a través del átomo de oxígeno en el grupo; el enlace discontinuo recto

20 en se refiere a estar conectado a otro grupo a través de dos extremos del átomo de nitrógeno en el grupo;

la línea ondulada en se refiere a estar conectado a otro grupo a través de los átomos de carbono en

las posiciones 1 y 2 en el grupo fenilo; significa que cualquier sitio conectable en el piperidinilo puede

conectarse a otro grupo a través de 1 enlace, incluyendo 4 modos de conexión posibles ,



25 incluso si -N- está conectado a un átomo de H, el -N- en el sitio todavía puede conectarse a otro grupo a través de un enlace.

30 A menos que se especifique lo contrario, el número de átomos en un anillo se define generalmente como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, "anillo de 5-7 miembros" se refiere a un "anillo" en el que de 5 a 7 átomos están dispuestos en un círculo.

35 A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que consiste en de 1 a 3 átomos de carbono. El alquilo C<sub>1-3</sub> incluye, pero no se limita a, alquilo C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-3</sub>, etc., y puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o polivalente (por ejemplo, metenilo). Los ejemplos de alquilo C<sub>1-3</sub> incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et) y propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo).

40 A menos que se especifique lo contrario, los términos "anillo aromático C<sub>6-10</sub>" y "arilo C<sub>6-10</sub>" de la presente divulgación se usan de manera intercambiable. El término "anillo aromático C<sub>6-10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico que consiste en de 6 a 10 átomos de carbono y que tiene un sistema de electrones π conjugados. El grupo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico condensado o triccíclico condensado, donde cada anillo es aromático. Puede ser monovalente, divalente o polivalente, y el arilo C<sub>6-10</sub> incluye grupos arilo C<sub>6-9</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub> y C<sub>6</sub>, etc. Los ejemplos de arilo C<sub>6-10</sub> incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo (incluyendo 1-naftilo, 2-naftilo, etc.).

A menos que se especifique lo contrario,  $C_{n-n+m}$  o  $C_n-C_{n+m}$  incluye uno cualquiera de los casos específicos de  $n$  a  $n+m$  átomos de carbono. Por ejemplo,  $C_{1-12}$  incluye  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  y  $C_{12}$ . Además, puede incluirse cualquier intervalo dentro de  $n$  a  $n+m$ . Por ejemplo,  $C_{1-12}$  incluye  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-9}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{3-9}$ ,  $C_{3-12}$ ,  $C_{6-9}$ ,  $C_{6-12}$  y  $C_{9-12}$ , etc. De manera similar,  $n-n+m$  miembros representa que el número de átomos en el anillo es de  $n$  a  $n+m$ . Por ejemplo, anillo de 3-12 miembros incluye anillo de 3 miembros, anillo de 4 miembros, anillo de 5 miembros, anillo de 6 miembros, anillo de 7 miembros, anillo de 8 miembros, anillo de 9 miembros, anillo de 10 miembros, anillo de 11 miembros y anillo de 12 miembros.  $n-n+m$  miembros también representa cualquier intervalo dentro de  $n$  a  $n+m$ . Por ejemplo, anillo de 3-12 miembros incluye anillo de 3-6 miembros, anillo de 3-9 miembros, anillo de 5-6 miembros, anillo de 5-7 miembros, anillo de 6-7 miembros, anillo de 6-8 miembros, anillo de 6-10 miembros, etc.

El término "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo funcional que puede reemplazarse por otro átomo o grupo funcional a través de una reacción de sustitución (por ejemplo, sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupos sulfonato, tales como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato y *p*-toluenosulfonato; grupos aciloxilo, tales como acetoxilo y trifluoroacetoxilo.

El término "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de sulfhidrilo". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones secundarias en el sitio de nitrógeno del amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, tal como alcanóilo (tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcóxicarbonilo, tal como *t*-butoxicarbonilo (Boc); arilmetiloxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; y sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *t*-butildimetilsililo (TBS). El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones secundarias del grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: alquilo, tal como metilo, etilo y *tert*-butilo; acilo, tal como alcanóilo (tal como acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (DPM); y sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS).

Las estructuras de los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden confirmarse mediante métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, y si la presente divulgación se refiere a una configuración absoluta del compuesto, la configuración absoluta puede confirmarse por medio de técnicas convencionales en la técnica. Por ejemplo, mediante difracción de rayos X de monocristal (SXRD), se recopilan datos de intensidad de difracción del monocristal obtenido usando un difractómetro Bruker D8 Venture en la radiación  $CuK\alpha$ , mediante barrido  $\phi/\omega$ . Después de la recopilación de datos, la estructura cristalina se analiza adicionalmente usando un método directo (Shelxs97), para confirmar la configuración absoluta.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden prepararse mediante una variedad de métodos de síntesis bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo las realizaciones específicas enumeradas a continuación, realizaciones formadas por combinaciones de las mismas con otros métodos de síntesis química, y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos de la presente divulgación.

Los disolventes usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente y pueden usarse sin purificación adicional. La reacción se realiza generalmente en un disolvente anhidro bajo atmósfera de nitrógeno inerte.

En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas: MeOH- $d_4$  representa metanol deuterado;  $CDCl_3$  representa cloroformo deuterado; DMSO- $d_6$  representa dimetilsulfóxido deuterado;  $D_2O$  representa agua deuterada; Piv representa pivaloilo; DBU representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

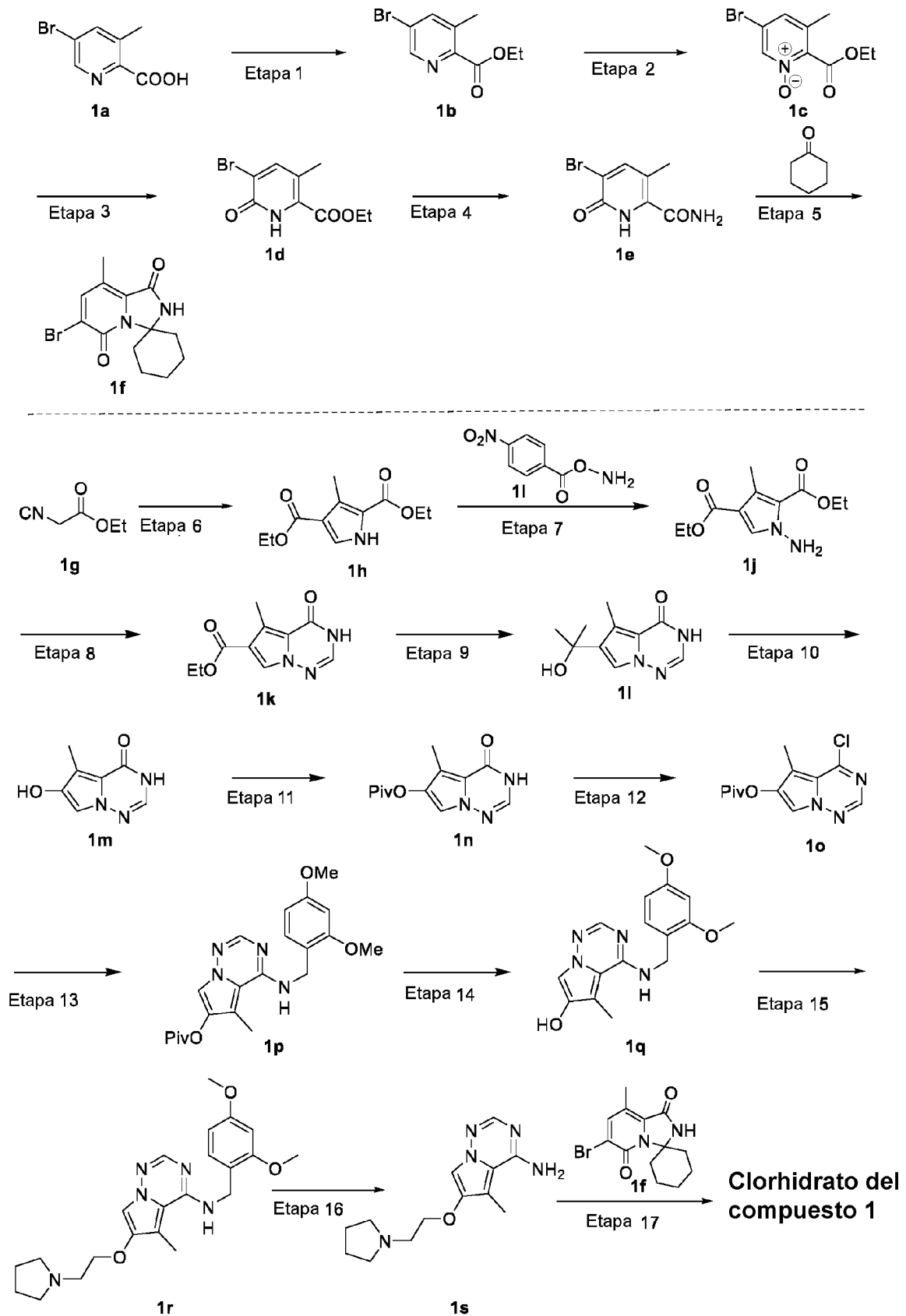
Los compuestos dados a conocer en el presente documento se nombran según reglas de nomenclatura convencionales en la técnica o usando el software ChemDraw<sup>®</sup>, y se proporcionan los nombres de catálogo del proveedor para los compuestos disponibles comercialmente.

## Descripción detallada

A continuación se describe con detalle la presente divulgación a modo de ejemplos. Sin embargo, esto no limita desventajosamente en modo alguno el alcance de la presente divulgación. Aunque la presente divulgación se ha descrito con detalle en el presente documento y también se han dado a conocer ejemplos específicos, será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones a los ejemplos específicos sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Al clorhidrato o al trifluoroacetato del compuesto dado a conocer en el presente documento se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el valor de pH para que sea neutro, y luego se obtiene la base libre del compuesto mediante separación por cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de bicarbonato de amonio neutro).



Ruta de síntesis:



## ES 2 993 664 T3

### Etapa 1

Se disolvió el compuesto 1a (100 g, 462 mmol) en etanol (500 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (49,94 g, 509 mmol, pureza: 98 %) a 0 °C, y se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol. Se añadió agua (300 ml) al concentrado, y luego se añadió acetato de etilo (250 ml × 3) para la extracción. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto 1b.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H).

### Etapa 2

Se disolvió el compuesto 1b (10,0 g, 41,0 mmol) en diclorometano (200 ml), y se añadieron anhídrido trifluoroacético (17,2 g, 81,9 mmol) y peróxido de hidrógeno de urea (8,09 g, 86,0 mmol) con agitación a 0 °C. Se calentó el líquido de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. Se añadió agua (200 ml) al líquido de reacción, y luego se añadió diclorometano (100 ml × 3) para la extracción. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado (200 ml × 2) y salmuera saturada (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto 1c.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H).

### Etapa 3

Se disolvió el compuesto 1c (22,0 g, 84,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (130 ml), y se añadió anhídrido trifluoroacético (35,5 g, 169 mmol) con agitación a 0 °C. Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua (200 ml) al líquido de reacción, y luego se añadió acetato de etilo (100 ml × 4) para la extracción. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado (200 ml × 3) y salmuera saturada (150 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió el producto en bruto a un líquido mixto de éter de petróleo/acetato de etilo (8/1, 90 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtró para dar el compuesto 1d.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H).

### Etapa 4

Se disolvió el compuesto 1d (2,00 g, 7,69 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió amoníaco acuoso (16,2 g, 115 mmol, pureza: 25 %). Se agitó el líquido de reacción a 40 °C durante 16 h. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadió el producto en bruto a un líquido mixto de metanol/diclorometano (1/5, 48 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró y se lavó con diclorometano (5 ml × 2). Se concentró la torta de filtración a presión reducida para dar el compuesto 1e.

EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado 231 y 233, encontrado 231 y 233.

### Etapa 5

Se disolvieron el compuesto 1e (37,0 g, 67,3 mmol) y ciclohexanona (26,4 g, 269 mmol) en dioxano (400 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3,30 g, 33,6 mmol, pureza: 98 %) con agitación. Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 3 h. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadió el producto en bruto a acetato de etilo (100 ml), y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente y se filtró. Se añadió la torta de filtración a una disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml), y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y se filtró. Se secó la torta de filtración a presión reducida para dar el compuesto 1f.

EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 311 y 313, encontrado: 311 y 313.

### Etapa 6

Se disolvieron el compuesto 1g (50 g, 0,442 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 67,3 g, 0,442 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). Se calentó el líquido de reacción hasta 55 °C, y se añadió acetaldehído (9,74 g, 0,221 mol) a esta temperatura. Se agitó el líquido de reacción a 55 °C durante 18 h. Luego se enfrió el líquido de reacción hasta 22 °C, y se extinguió con ácido acético (25 ml). Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (1000 ml) y ácido clorhídrico diluido (1000 ml, 1 M). Se conservó la fase orgánica después de la separación de líquidos, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (300 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con disolución saturada de

## ES 2 993 664 T3

bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (4/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,56$ ) para dar el compuesto 1h.

- 5 EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 226, encontrado: 226.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,29 (s a, 1H), 7,48 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 4,29 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,35 (m,  $J=7,2$  Hz, 3H).

### Etapa 7

- 10 Se disolvió el compuesto 1h (11,0 g, 48,8 mmol) en *N*-metilpirrolidona (60 ml), y se añadió *tert*-butóxido de potasio (6,03 g, 53,7 mmol) al líquido de reacción. Después de agitar el líquido de reacción a 25 °C durante 0,5 h, se añadió una disolución de compuesto 1i (9,78 g, 53,7 mmol) en *N*-metilpirrolidona (30 ml). Se agitó adicionalmente el líquido de reacción durante 20 h. Se lavó el líquido de reacción con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml  $\times$  3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (20 ml  $\times$  3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (4/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,55$ ) para dar el compuesto 1j.

- 15 EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 241, encontrado: 241.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 4,35 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 4,27 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,40 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,34 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

20

### Etapa 8

- 25 Se disolvió el compuesto 1j (10,2 g, 42,5 mmol) en formamida (120 ml), y se añadió ácido fosfórico (832 mg, 8,49 mmol) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 125 °C durante 16 h. Luego se enfrió el líquido de reacción hasta 22 °C, y se precipitó una gran cantidad de sólido de color blanco. Se filtró la mezcla, y se añadió la torta de filtración recogida a una disolución mixta de éter de petróleo/acetato de etilo (1/1, 100 ml). Se agitó la mezcla resultante a 30 °C durante 0,5 h y luego se filtró para dar el compuesto 1k.

- 30 EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 222, encontrado: 222.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,23 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,28 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

### Etapa 9

- 35 Se disolvió el compuesto 1k (4,00 g, 18,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (30,1 ml, 90,3 mmol) al líquido de reacción a 25 °C. Después de que se completara la adición gota a gota, se calentó el líquido de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. Se extinguió el líquido de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml  $\times$  5). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (10 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en capa fina (2/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,39$ ) para dar el compuesto 1l.

- 40 EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 208, encontrado: 208.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,30 (s a, 1H), 7,24 (s a, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

45

### Etapa 10

- 50 Se disolvieron el compuesto 1l (1,00 g, 4,83 mmol) y peróxido de hidrógeno (4,64 ml, 48,26 mmol, contenido: 30 %) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se añadió gota a gota una disolución fría de ácido metanosulfónico (3,44 ml, 48,26 mmol) en agua (10 ml) al líquido de reacción a 0 °C. Se agitó el líquido de reacción a 0 °C durante 1 h. Se extinguió el líquido de reacción con disolución acuosa de sulfito de sodio al 10 % (15 ml) hasta que el papel de prueba de almidón y yoduro de potasio dio negativo. Luego se añadió acetato de etilo (50 ml  $\times$  3) para la extracción. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (10 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (2/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,38$ ) para dar el compuesto 1m.

55

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 166, encontrado: 166.

### Etapa 11

- 60 Se disolvió el compuesto 1m (400 mg, 2,42 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), y se añadieron trietilamina (0,674 ml, 4,84 mmol) y cloruro de pivaloilo (350 mg, 4,84 mmol) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 0 °C durante 1 h, se lavó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (10 ml  $\times$  5). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (10 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en capa fina (2/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,63$ ) para dar el compuesto 1n.

65

## ES 2 993 664 T3

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 250, encontrado: 250.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ) 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

### Etapa 12

5

Se disolvió el compuesto 1n (450 mg, 1,81 mmol) en oxiclورو de fósforo (8,85 ml). Se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 1 h. Luego se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en disolución saturada de bicarbonato de amonio (300 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (50 ml  $\times$  3), y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (20 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto 1o.

10

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 268, encontrado: 268.

### Etapa 13

15

Se disolvieron el compuesto 1o (2,00 g, 7,47 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (1,87 g, 11,21 mmol) y trietilamina (2,27 g, 22,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se agitó el líquido de reacción a 70 °C durante 1 h. Luego se concentró el líquido de reacción a presión reducida para dar el compuesto 1p en bruto.

20

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 399, encontrado: 399.

### Etapa 14

25

Se disolvió el compuesto 1p (3,50 g, 8,78 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió una disolución de hidróxido de sodio (703 mg, 17,6 mmol) en agua (20 ml) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 25 °C durante 0,5 h. Se concentró el líquido de reacción para eliminar el disolvente orgánico, y se ajustó la fase acuosa a pH = 7 con disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico (1 M) y se extrajo la mezcla con diclorometano (50 ml  $\times$  3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (10 ml  $\times$  1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (2/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f$  = 0,32) para dar el compuesto 1q.

30

35

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 315, encontrado: 315.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 6,47 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

### Etapa 15

40

Se disolvió el compuesto 1q (350 mg, 1,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron hidróxido de sodio (89,1 mg, 2,23 mmol) y 1-(2-bromoetil)pirrolidina (238 mg, 1,34 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 2,5 h. Se añadió agua (10 ml) al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml  $\times$  4). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (50 ml  $\times$  3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía en columna (10/1, diclorometano/metanol,  $R_f$  = 0,28) para dar el compuesto 1r.

45

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 412, encontrado: 412.

### Etapa 16

50

Se añadió el compuesto 1r (190 mg, 462  $\mu\text{mol}$ ) a ácido trifluoroacético (5 ml), y se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 24 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido trifluoroacético) para dar el trifluoroacetato del compuesto 1s.

55

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 262, encontrado: 262.

### Etapa 17

60

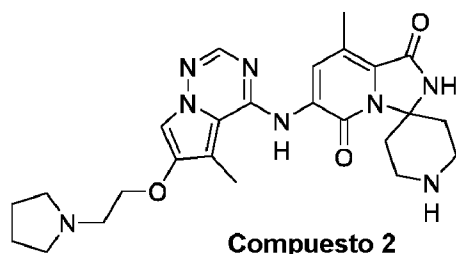
Se añadieron el compuesto 1f (91,2 mg, 0,293 mmol), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (24,2 mg, 26,6  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (217 mg, 0,666 mmol) a una disolución del trifluoroacetato del compuesto 1s (100 mg, 0,266 mmol) en dioxano anhidro (5 ml). Se purgó el líquido de reacción con nitrógeno tres veces y se agitó a 95 °C durante 16 h. Luego se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 1.

65

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 492, encontrado: 492.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35-4,34 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 6H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H).

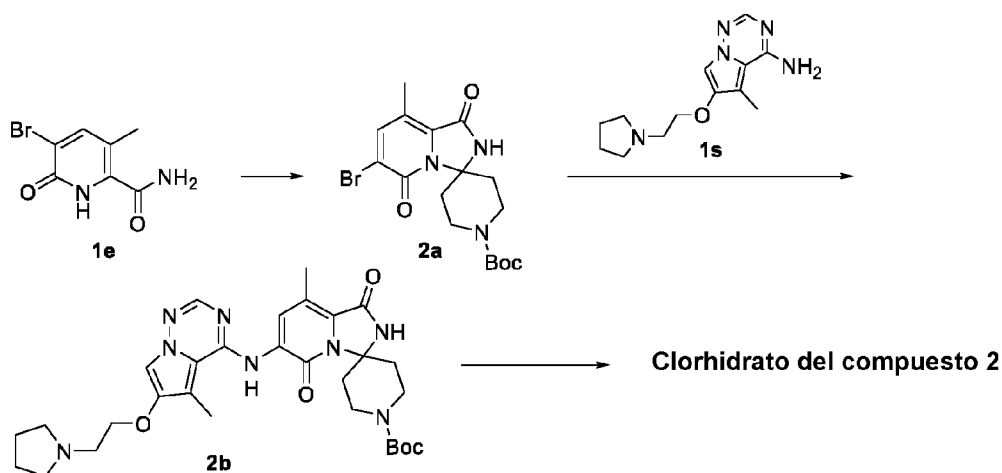
5

## Ejemplo 2



Ruta de síntesis:

10



## Etapa 1

15 Se disolvieron el compuesto 1e (500 mg, 2,16 mmol) y *N-terc*-butoxicarbonil-4-piperidona (1,72 g, 8,66 mmol) en dioxano (10 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (106 mg, 1,08 mmol, pureza: 98 %) con agitación. Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 16 h. Luego se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadió el producto en bruto a acetato de etilo (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2a.

20

EM-ESI,  $[M+Na]^+$ , calculado: 434 y 436, encontrado: 434 y 436.

## Etapa 2

25 Se disolvió el trifluoroacetato del compuesto 1s (100 mg, 266  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano anhidro (5 ml), y se añadieron el compuesto 2a (157 mg, 293  $\mu\text{mol}$ ), tris(dibencilidena)paladio (24,4 mg, 26,6  $\mu\text{mol}$ ), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (30,8 mg, 53,3  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (304 mg, 0,932 mmol). Se purgó el líquido de reacción con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (10/1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,35$ ) y se concentró para retirar el eluyente, dando así el compuesto 2b.

30

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 593, encontrado: 593.

## Etapa 3

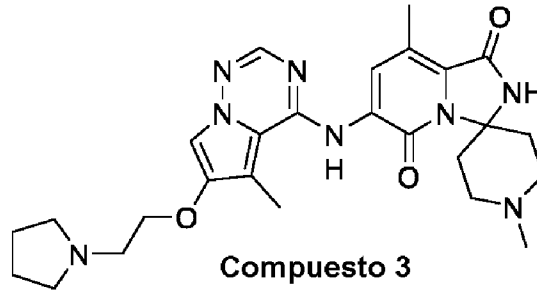
35

Se disolvió el compuesto 2b (150 mg, 132  $\mu\text{mol}$ ) en ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó el líquido de reacción a 25 °C durante 1 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 2.

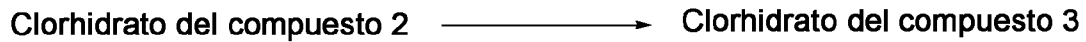
EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 493, encontrado: 493.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,09 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,40-4,38 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,53-2,52 (m, 6H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H).

5

## Ejemplo 3



10 Ruta de síntesis:



## Etapa 1

15

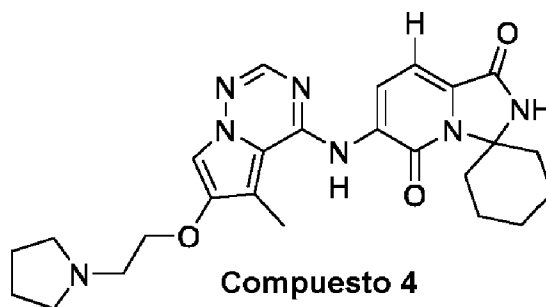
Se disolvió el clorhidrato del compuesto 2 (40,0 mg, 75,6  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (2 ml) y diclorometano (2 ml), y luego se añadieron disolución acuosa de formaldehído (18,4 mg, 0,226 mmol, pureza: 37 %), ácido acético (7,72 mg, 0,128 mmol) y acetato de borohidruro de sodio (64,1 mg, 0,302 mol). Se agitó el líquido de reacción a 25  $^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 3.

20

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 507, encontrado: 507.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,87-3,86 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,83 (s, 3H).

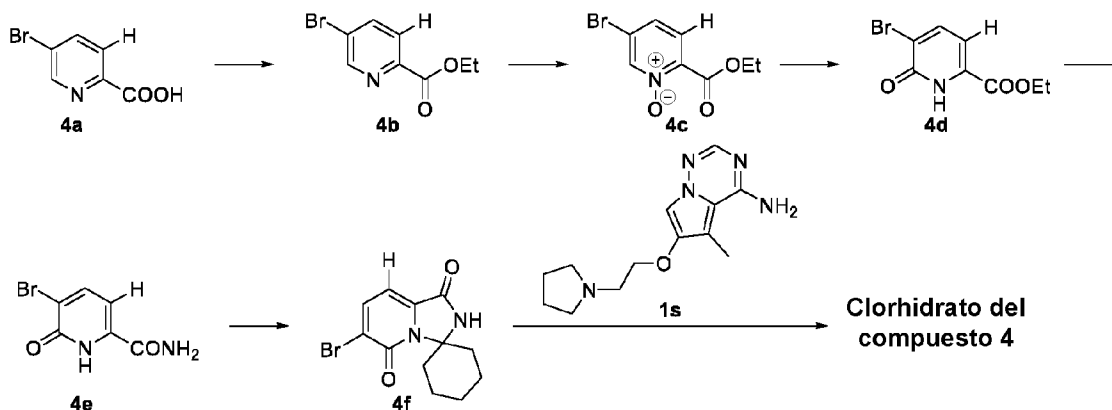
25

## Ejemplo 4



30

Ruta de síntesis:



5

Etapa 1

Se hizo referencia a la etapa 1 del ejemplo 1 para dar el compuesto 4b.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Hz, 1H), 4,48 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,44 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

10

Etapa 2

Se hizo referencia a la etapa 2 del ejemplo 1 para dar el compuesto 4c.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Hz, 1H), 4,46 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,41 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

15

Etapa 3

Se hizo referencia a la etapa 3 del ejemplo 1 para dar el compuesto 4d. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 246 y 248, encontrado: 246 y 248.

20

Etapa 4

Se hizo referencia a la etapa 4 del ejemplo 1 para dar el compuesto 4e. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 217 y 219, encontrado: 217 y 219.

25

Etapa 5

Se hizo referencia a la etapa 5 del ejemplo 1 para dar el compuesto 4f. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 297 y 299, encontrado: 297 y 299.

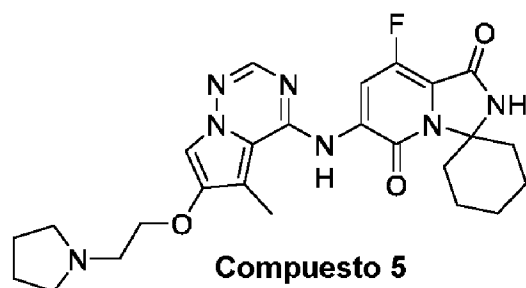
30

Etapa 6

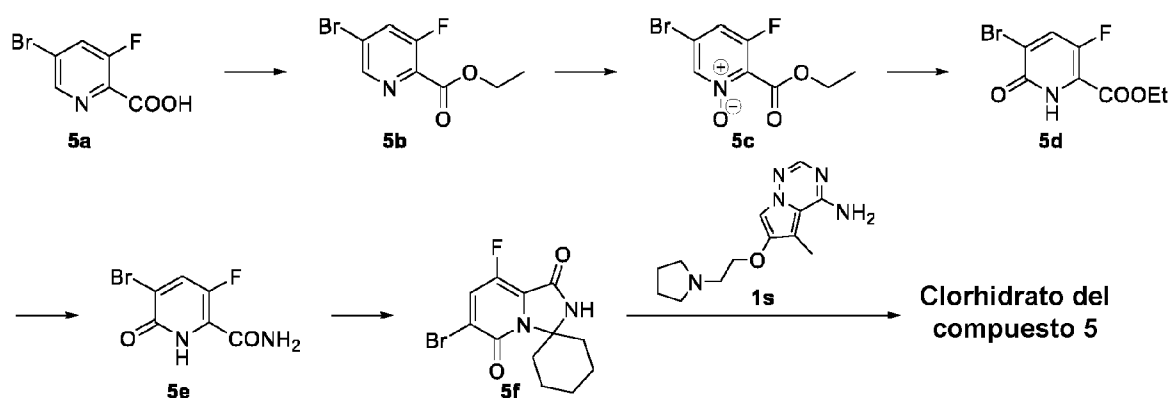
Se disolvió el trifluoroacetato del compuesto 1s (40,0 mg, 0,107 mmol) en dioxano anhidro (2 ml), y se añadieron el compuesto 4f (35,2 mg, 0,117 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (9,76 mg, 10,7  $\mu\text{mol}$ ), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (12,3 mg, 21,3  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (121 mg, 0,373 mmol). Se purgó el líquido de reacción con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 16 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida, y se separó el producto en bruto y se purificó mediante cromatografía en columna (10/1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,32$ ), y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (clorhidrato) para dar el clorhidrato del compuesto 4. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 478, encontrado: 478.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,12 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,74-4,70 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,11-2,96 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H).

40

## Ejemplo 5



## 5 Ruta de síntesis:



## Etapa 1

10

Se hizo referencia a la etapa 1 del ejemplo 1 para dar el compuesto 5b.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J=1,6, 9,2$  Hz, 1H), 4,49 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,44 (t,  $J=7,2$  Hz, 4H).

## Etapa 2

15

Se hizo referencia a la etapa 2 del ejemplo 1 para dar el compuesto 5c.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: fueron 264 y 266, encontrado: 264 y 266.

## Etapa 3

20

Se hizo referencia a la etapa 3 del ejemplo 1 para dar el compuesto 5d.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,47 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,43 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

## Etapa 4

25

Se hizo referencia a la etapa 4 del ejemplo 1 para dar el compuesto 5e. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 235 y 237, encontrado: 235 y 237.

## Etapa 5

30

Se hizo referencia a la etapa 5 del ejemplo 1 para dar el compuesto 5f. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 315 y 317, encontrado: 315 y 317.

## Etapa 6

35

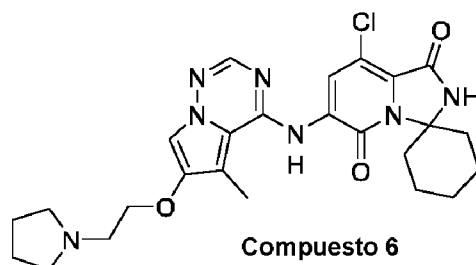
Se disolvió el trifluoroacetato del compuesto 1s (40,0 mg, 0,107 mmol) en dioxano anhidro (2 ml), y se añadieron el compuesto 15f (38,9 mg, 0,117 mmol), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (9,76 mg, 10,6  $\mu\text{mol}$ ), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (12,3 mg, 21,3  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (121 mg, 0,373 mmol). Se purgó el líquido de reacción con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 16 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida, y se separó el producto en bruto y se purificó mediante cromatografía en columna (10/1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,32$ ), y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del

40

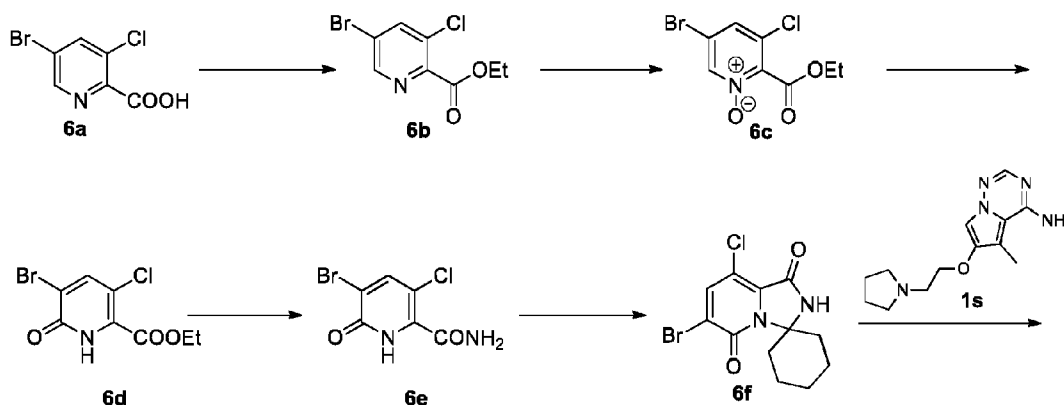
compuesto 5. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 496, encontrado: 496.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 3H), 1,29-1,23 (s, 1H).

5

## Ejemplo 6



10 Ruta de síntesis:



## Clorhidrato del compuesto 6

15

## Etapa 1

Se hizo referencia a la etapa 1 del ejemplo 1 para dar el compuesto 6b. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 264 y 266, encontrado: 264 y 266.

20

## Etapa 2

Se hizo referencia a la etapa 2 del ejemplo 1 para dar el compuesto 6c. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 280 y 282, encontrado: 280 y 282.

25

## Etapa 3

Se hizo referencia a la etapa 3 del ejemplo 1 para dar el compuesto 6d. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 280 y 282, encontrado: 280 y 282.

30

## Etapa 4

Se hizo referencia a la etapa 4 del ejemplo 1 para dar el compuesto 6e. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 251 y 253, encontrado: 251 y 253.

35

## Etapa 5

Se hizo referencia a la etapa 5 del ejemplo 1 para dar el compuesto 6f. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 331 y 333, encontrado: 331 y 333.

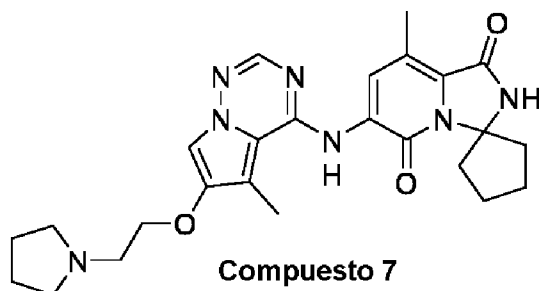
40

## Etapa 6

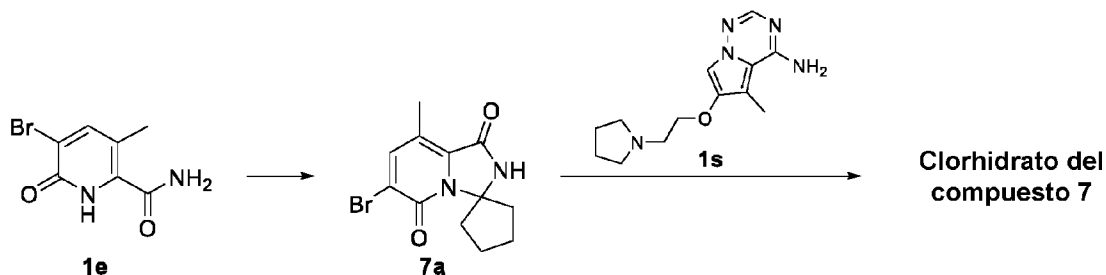
Se hizo referencia a la etapa 6 del ejemplo 4 para dar el clorhidrato del compuesto 6. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 512, encontrado: 512.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,71 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 4,37 (s a, 2H), 3,66-3,65 (m, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,91 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 5H), 1,26-1,21 (m, 1H).

5

## Ejemplo 7



10 Ruta de síntesis:



## Etapa 1

15

Se disolvieron el compuesto 1e (500 mg, 1,97 mmol) y ciclopentanona (664 mg, 7,89 mmol) en dioxano anhidro (6 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (98,7 mg, 0,986 mmol, pureza: 98 %) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 3 h. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida para eliminar una parte del dioxano (aproximadamente 3 ml), y luego se filtró. Se añadió *n*-hexano (10 ml) a la torta de filtración recogida, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. Se secó la torta a vacío durante 2 h para dar el compuesto 7a. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 297 y 299, encontrado: 297 y 299.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H).

20

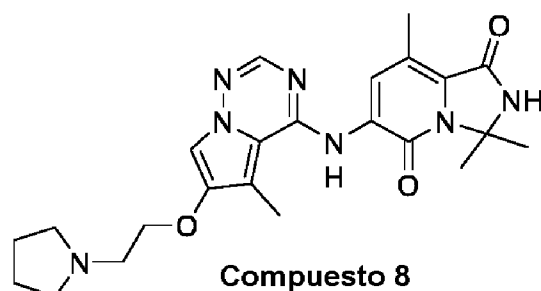
25

## Etapa 2

Se hizo referencia a la etapa 6 del ejemplo 4 para dar el clorhidrato del compuesto 7. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 478, encontrado: 478.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,17 (m, 2H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,14-2,13 (m, 3H), 2,00-1,93 (m, 5H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 1H).

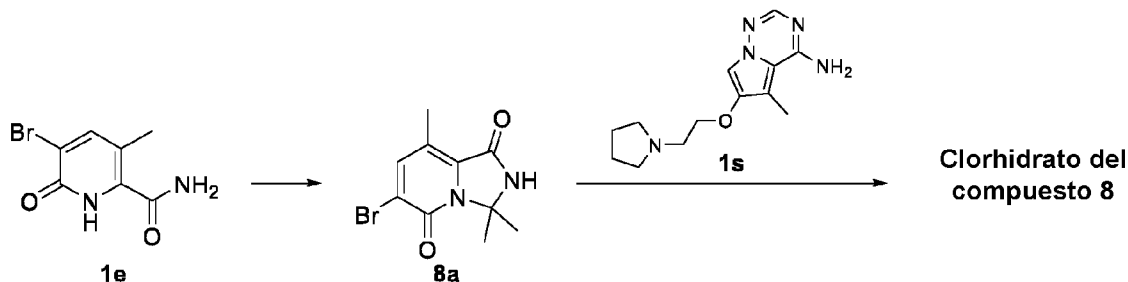
30

## Ejemplo 8



35

Ruta de síntesis:



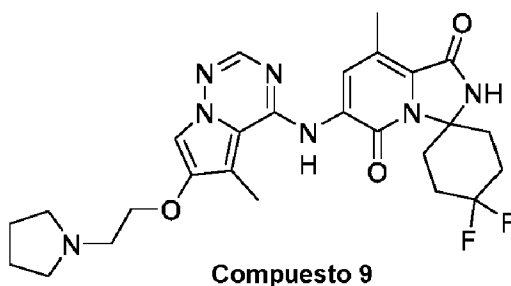
5 Etapa 1

Se disolvieron el compuesto 1e (500 mg, 1,97 mmol) y acetona (458 mg, 7,89 mmol) en dioxano anhidro (6 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (96,7 mg, 0,966 mmol, pureza: 98 %). Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 6 h. Luego se concentró el líquido de reacción a presión reducida para eliminar dioxano (aproximadamente 3 ml), y luego se filtró. Se lavó la torta de filtración recogida con una disolución mixta de éter de petróleo/acetato de etilo (10/1, 8 ml × 2) y luego se secó a vacío durante 2 h para dar el compuesto 8a. EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 271 y 273, encontrado: 271 y 273. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).

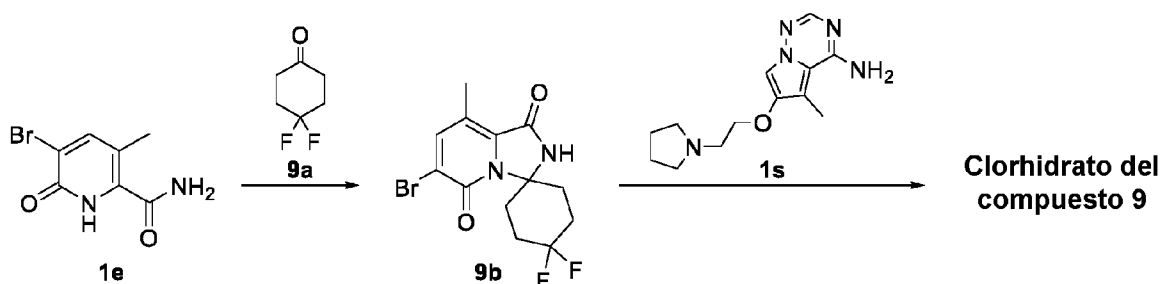
15 Etapa 2

Se hizo referencia a la etapa 6 del ejemplo 4 para dar el clorhidrato del compuesto 8. EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 452, encontrado: 452. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 6H).

Ejemplo 9



25 Ruta de síntesis:



30 Etapa 1

Se disolvieron el compuesto 1e (500 mg, 1,97 mmol) y el compuesto 9a (1,06 g, 7,88 mmol) en dioxano anhidro (6 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (98,7 mg, 0,985 mmol, pureza: 98 %) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 1,5 h. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida para eliminar una parte del dioxano (aproximadamente 3 ml), y luego se filtró. Se añadió *n*-hexano (12 ml) a la torta de filtración recogida, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. Se

secó la torta de filtración a vacío durante 2 h para dar el compuesto 9b. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 347 y 349, encontrado: 347 y 349.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,17-3,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 4H), 1,61-1,64 (m, 2H).

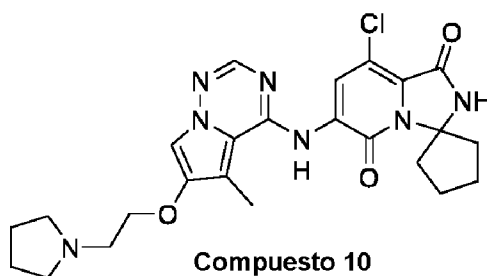
5

## Etapa 2

Se hizo referencia a la etapa 6 del ejemplo 4 para dar el clorhidrato del compuesto 9. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 528, encontrado: 528.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,91 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,27-3,10 (m, 4H), 2,43-2,41 (m, 6H), 2,18-2,16 (m, 4H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).

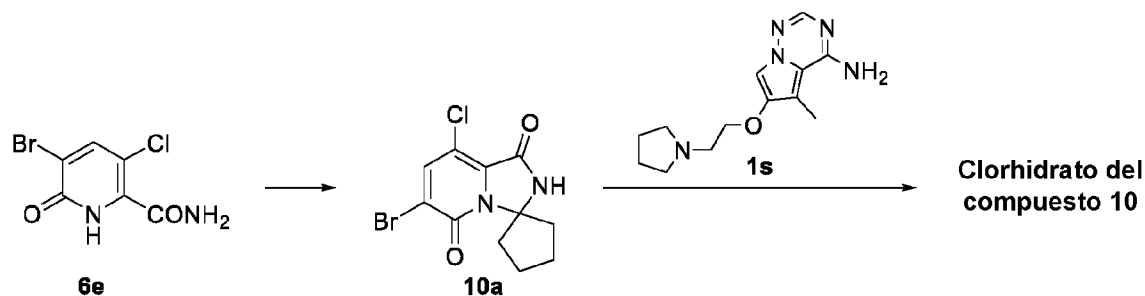
10

## Ejemplo 10



15

Ruta de síntesis:



20

## Etapa 1

Se disolvieron el compuesto 6e (1,50 g, 4,71 mmol) y ciclopentanona (1,59 g, 18,9 mmol) en dioxano (10 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (462 mg, 4,71 mmol) con agitación. Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml  $\times$  4) al líquido de reacción. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna (1/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,31$ ) y se purificó para dar el compuesto 10a. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 317 y 319, encontrado: 317 y 319.

25

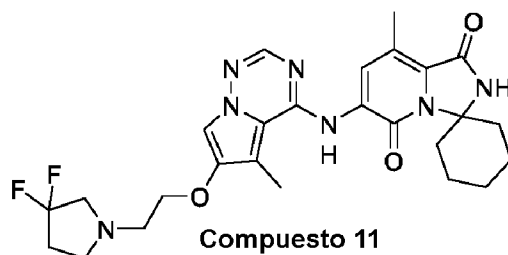
## Etapa 2

30

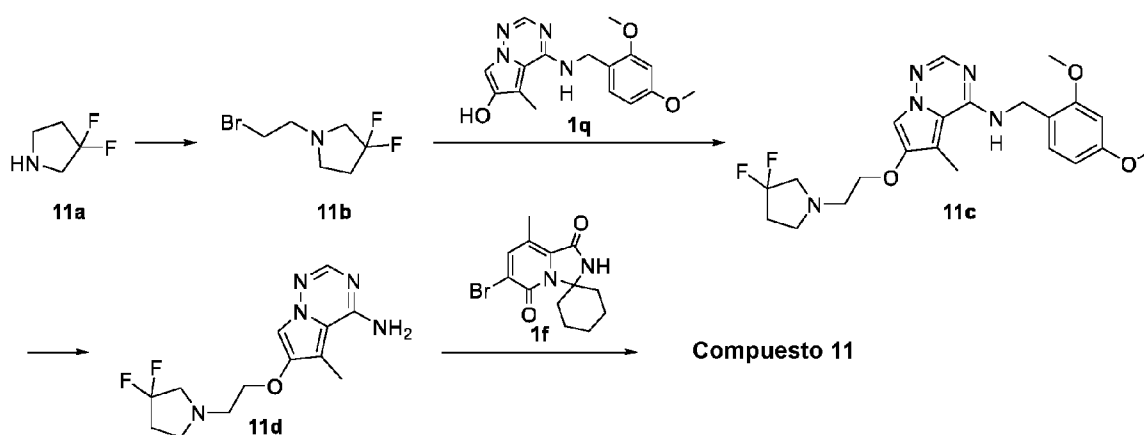
Se disolvió el trifluoroacetato del compuesto 1s (230 mg, 613  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano anhidro (5 ml), y se añadieron el compuesto 10a (249 mg, 674  $\mu\text{mol}$ ), tris(dibencilidena)paladio (56,1 mg, 61,3  $\mu\text{mol}$ ), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (70,9 mg, 123  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (699 mg, 2,14 mmol). Se purgó el líquido de reacción con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. Luego se concentró directamente el líquido de reacción a presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía en columna (10/1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,35$ ) y se purificó, y se concentró para retirar el eluyente, y se purificó el producto resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 10. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 498, encontrado: 498.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 4H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,03-1,83 (m, 8H), 1,75-1,74 (m, 2H).

40

## Ejemplo 11



## 5 Ruta de síntesis:



## Etapa 1

10

Se disolvió el clorhidrato del compuesto 11a (500 mg, 3,48 mmol) en 1,2-dibromoetano (5 ml), y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (900 mg, 6,97 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 25 °C durante 14 h. Después de que se completara la reacción, se diluyó el líquido de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 4). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,6$ ) para dar el compuesto 11b.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3,41$  (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,99 (t,  $J=13,3$  Hz, 2H), 2,92 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,83 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,29 (tt,  $J=7,1, 14,5$  Hz, 2H).

15

## Etapa 2

20

Se disolvió el compuesto 11b (250 mg, 795  $\mu\text{mol}$ ) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), y luego se añadieron el compuesto 1q (187 mg, 875  $\mu\text{mol}$ ) e hidróxido de sodio (63,6 mg, 1,59 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 0,5 h. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml) al líquido de reacción para la dilución y luego se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,1$ ) para dar el compuesto 11c. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 448, encontrado: 448.

25

## Etapa 3

30

Se disolvió el compuesto 11c (300 mg, 670  $\mu\text{mol}$ ) en ácido trifluoroacético (3,0 ml), y se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 11d.

35

EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 298, encontrado: 298.

## Etapa 4

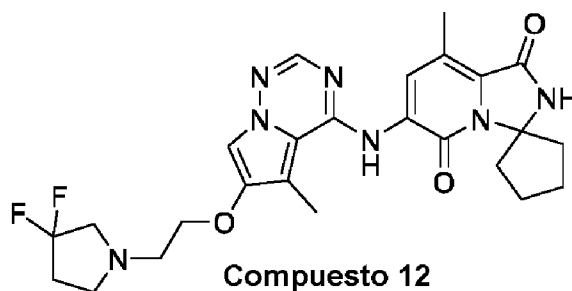
40

Se disolvieron el clorhidrato del compuesto 11d (108 mg, 323  $\mu\text{mol}$ ) y el compuesto 1f (111 mg, 356  $\mu\text{mol}$ ) en

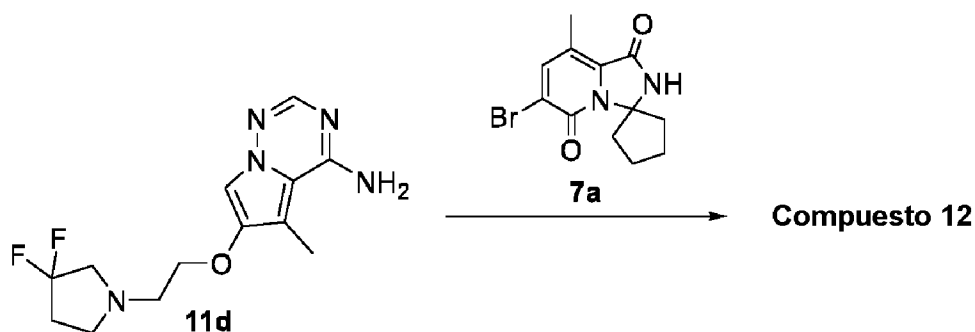
dioxano anhidro (2 ml), y luego se añadieron carbonato de cesio (264 mg, 809  $\mu\text{mol}$ ) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (29,3 mg, 32,4  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó el líquido de reacción a 105 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se separó mediante cromatografía en columna (10:1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,3$ ) para dar un compuesto en bruto. Se añadió metanol (5 ml) al producto en bruto, y se agitó la mezcla a 15 °C durante 16 h y se filtró. Se lavó la torta de filtración con metanol (2 ml  $\times$  2) y se secó para dar el compuesto 11.

EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 528, encontrado: 528.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 10,21$  (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,09 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H), 3,06-2,92 (m, 4H), 2,89-2,77 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 6H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 1H).

## Ejemplo 12



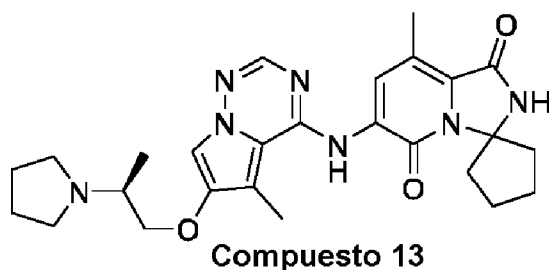
Ruta de síntesis:



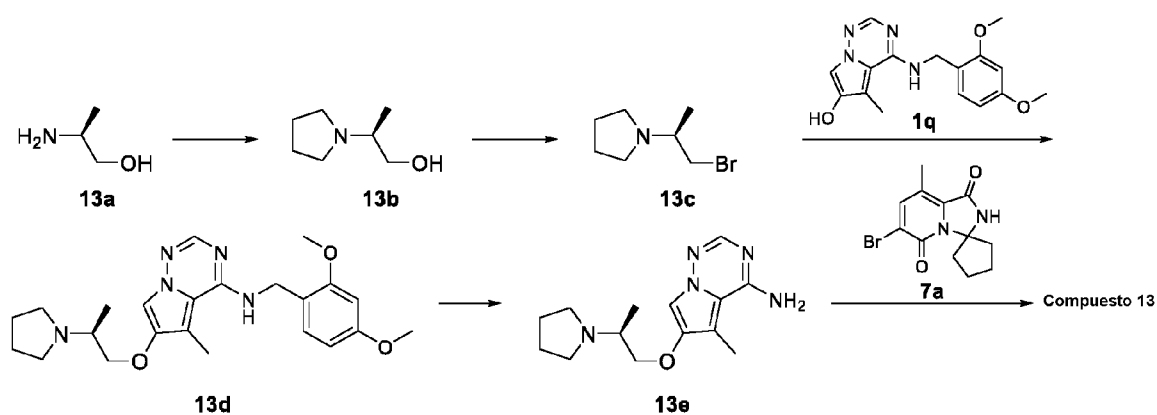
## Etapa 1

Se disolvieron el trifluoroacetato de compuesto 11d (90 mg, 219  $\mu\text{mol}$ ) y el compuesto 7a (72 mg, 241  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano anhidro (2 ml), y luego se añadieron carbonato de cesio (250 mg, 766  $\mu\text{mol}$ ) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (20 mg, 21,9  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó el líquido de reacción a 105 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía en columna (10:1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,3$ ) y se purificó para dar un compuesto en bruto. Se añadió una disolución mixta de metanol y etanol (4/1, 10 ml) al producto en bruto, y se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y se filtró. Se lavó la torta de filtración con metanol (2 ml  $\times$  2) y agua (2 ml  $\times$  2) y luego se secó para dar el compuesto 12. EM-ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculado: 514, encontrado: 514.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 10,00$  (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,08 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H), 3,00 (t,  $J=13,5$  Hz, 2H), 2,91-2,78 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H).

## Ejemplo 13



## 5 Ruta de síntesis:



## Etapa 1

10

Se disolvieron el compuesto 13a (2,00 g, 26,6 mmol) y 1,4-dibromobutano (5,75 g, 26,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y luego se añadió carbonato de potasio (7,36 g, 53,26 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 80 °C durante 12 h. Después de que se completara la reacción, se filtró el líquido de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo con diclorometano (250 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (75 ml × 1). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (75 ml × 9). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto 13b en forma de un aceite incoloro.

15

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 130, encontrado: 130.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,61-3,55 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,04 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H).

20

## Etapa 2

Se disolvió el compuesto 13b (2,95 g, 23,1 mmol) en diclorometano (25 ml), y se enfrió el líquido de reacción hasta 0 °C. Luego se añadieron trifenilfosfina (9,07 g, 34,6 mmol) y tetrabromuro de carbono (9,94 g, 30,0 mmol) a 0 °C. Se agitó el líquido de reacción a 15 °C durante 12 h. Después de que se completara la reacción, se diluyó el líquido de reacción con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml × 3), y se recogió la fase orgánica. Se ajustó la fase acuosa a pH = 9 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto 13c en forma de un aceite de color amarillo. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa.

25

30

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,84-2,77 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,66 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H).

35

## Etapa 3

Se disolvió el compuesto 1q (200 mg, 636  $\mu\text{mol}$ ) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), y luego se añadieron el compuesto 13c (134 mg, 700  $\mu\text{mol}$ ) e hidróxido de sodio (50,9 mg, 1,27 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión

40

reducida, y se añadió agua (50 ml) al residuo para la dilución y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (40 ml × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto 13d en forma de un sólido de color amarillo. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa.

5

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 426, encontrado: 426.

## Etapa 4

10 Se disolvió el compuesto 13d (300 mg, 670  $\mu$ mol) en ácido trifluoroacético (10 ml), y se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 12 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 13e.

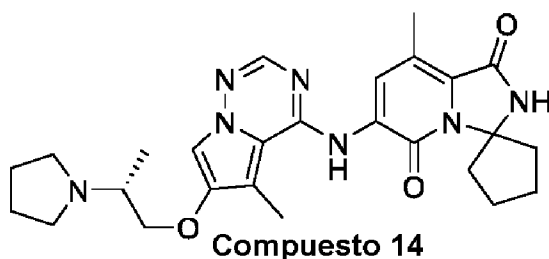
15 EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 276, encontrado: 276.

## Etapa 5

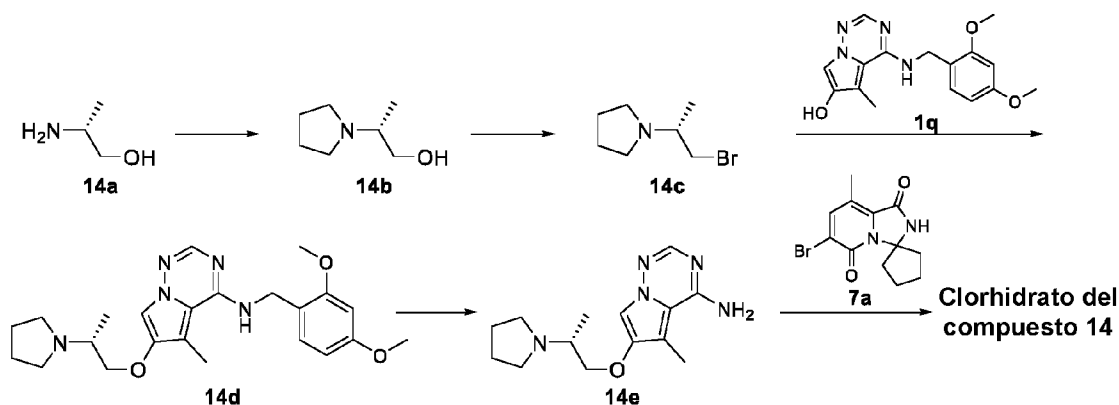
20 Se disolvieron el clorhidrato del compuesto 13e (76,0 mg, 244  $\mu$ mol) y el compuesto 7a (72,4 mg, 244  $\mu$ mol) en dioxano anhidro (3 ml), y luego se añadieron carbonato de cesio (159 mg, 487  $\mu$ mol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (22,1 mg, 24,4  $\mu$ mol). Se agitó el líquido de reacción a 105 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadió agua (50 ml) al residuo para la dilución y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (40 ml × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 13. Se disolvió el clorhidrato de 13 en diclorometano (30 ml) y se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, se concentró el filtrado a presión reducida. Se separó el residuo y se purificó mediante cromatografía en capa fina (10:1, diclorometano/metanol,  $R_f = 0,3$ ) para dar el compuesto 13. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 492, encontrado: 492.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta = 8,87\text{-}8,77$  (m, 1H),  $8,08\text{-}8,00$  (m, 1H),  $7,63\text{-}7,52$  (m, 1H),  $4,71\text{-}4,53$  (m, 1H),  $4,37\text{-}4,12$  (m, 1H),  $3,67\text{-}3,37$  (m, 3H),  $3,05\text{-}2,91$  (m, 3H),  $2,65\text{-}2,52$  (m, 6H),  $2,22\text{-}2,04$  (m, 6H),  $1,97\text{-}1,76$  (m, 5H),  $1,55\text{-}1,33$  (m, 3H).

35

## Ejemplo 14



40 Ruta de síntesis:



## ES 2 993 664 T3

### Etapa 1

5 Se disolvieron el compuesto 14a (2,00 g, 26,6 mmol) y 1,4-dibromobutano (5,75 g, 26,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y luego se añadió carbonato de potasio (7,36 g, 53,26 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 80 °C durante 12 h. Se filtró el líquido de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo con diclorometano (250 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (75 ml × 1). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (75 ml × 9). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto 14b.

EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 130, encontrado: 130. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,63-3,58 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,90 (s a, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,06 (d, J=6,5 Hz, 3H).

15 Etapa 2

20 Se disolvió el compuesto 14b (2,48 g, 19,2 mmol) en diclorometano (25 ml). Se enfrió el líquido de reacción hasta 0 °C, y luego se añadieron trifetilfosfina (7,55 g, 28,8 mmol) y tetrabromometano (8,28 g, 25,0 mmol) a 0 °C. Se agitó el líquido de reacción a 15 °C durante 12 h. Se añadió agua (150 ml) al líquido de reacción para la dilución y se extrajo con diclorometano (100 ml × 3), y se recogió la fase orgánica. Se ajustó la fase acuosa a pH = 9 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto 14c. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa.

25 Etapa 3

30 Se disolvió el compuesto 1q (250 mg, 795 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), y luego se añadieron el compuesto 14c (229 mg, 1,19 mmol) e hidróxido de sodio (63,6 mg, 1,59 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (30 ml), se ajustó a pH = 3 con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y luego se lavó con diclorometano (50 ml × 3). Se ajustó la mezcla a pH = 11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con diclorometano (60 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (150 ml × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto 14d. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa.

EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 426, encontrado: 426.

40 Etapa 4

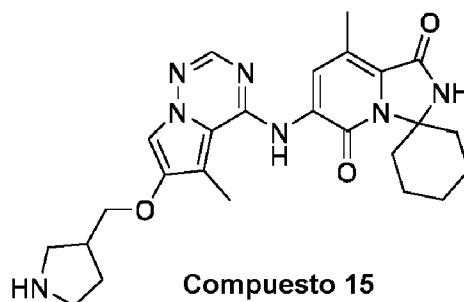
45 Se disolvió el compuesto 14d (430 mg, 1,01 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml), y se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 3 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 14e.

EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 276, encontrado: 276.

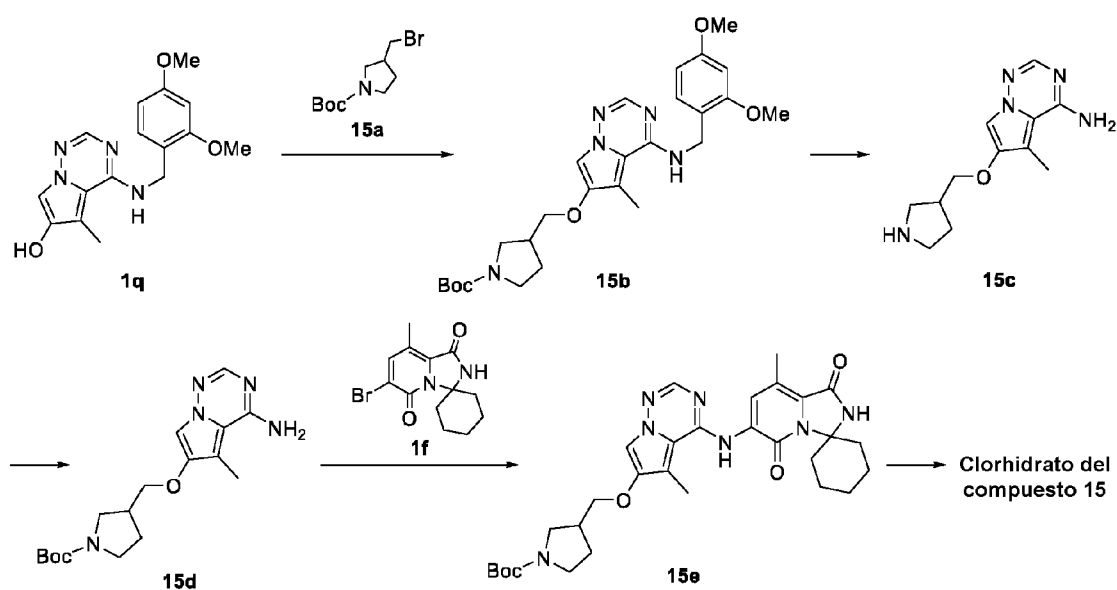
### Etapa 5

50 Se disolvieron el clorhidrato del compuesto 14e (80,0 mg, 206 μmol) y el compuesto 7a (61,2 mg, 206 μmol) en dioxano anhidro (6 ml), y luego se añadieron carbonato de cesio (168 mg, 515 μmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (18,7 mg, 20,6 μmol). Se agitó el líquido de reacción a 95 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la reacción, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se separó el residuo y se purificó mediante cromatografía en columna (10:1, diclorometano/metanol, R<sub>f</sub> = 0,25) para dar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 14. EM-ESI, [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 492, encontrado: 492. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,76-7,68 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 3H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 5H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,89-1,77 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 3H).

## Ejemplo 15



## 5 Ruta de síntesis:



10

Se disolvieron el compuesto 1q (357 mg, 1,14 mmol) y el compuesto 15a (300 mg, 1,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), y se añadió hidróxido de sodio (136 mg, 3,41 mmol) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 50 °C durante 0,5 h. Se diluyó el líquido de reacción con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (200 ml × 1) y salmuera saturada (200 ml × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (2/1, éter de petróleo/acetato de etilo,  $R_f = 0,45$ ) para dar el compuesto 15b. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 498, encontrado: 498.

15

## Etapa 2

20

Se disolvió el compuesto 15b (255 mg, 0,509 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml). Se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida para dar el trifluoroacetato del compuesto 15c. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 248, encontrado: 248.

25

## Etapa 3

30

Se disolvió el trifluoroacetato del compuesto 15c (200 mg, 0,554 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml), y se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (121 mg, 0,554 mmol) y trietilamina (224 mg, 2,21 mmol) al líquido de reacción. Se agitó el líquido de reacción a 25 °C durante 1 h. Se diluyó el líquido de reacción con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (60 ml × 4). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua (200 ml × 1) y salmuera saturada (200 ml × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (condición neutra) para dar el compuesto 15d. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 348, encontrado: 348.

35

## Etapa 4

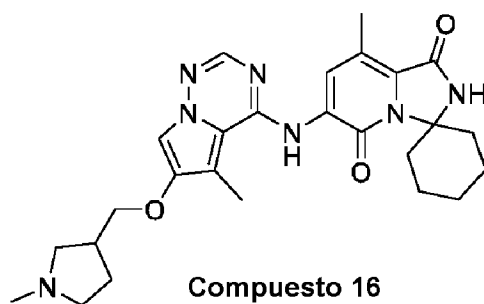
Se disolvieron los compuestos 15d (40 mg, 0,115 mmol) y 1f (40,5 mg, 0,125 mmol) en dioxano anhidro (3 ml), y se añadieron carbonato de cesio (102 mg, 0,313 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2,4,6-tri-isopropil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (9,45 mg, 10,4  $\mu$ mol) al líquido de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó el líquido de reacción a 100 °C durante 12 h. Luego se concentró el líquido de reacción, y se separó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (20:1, diclorometano/metanol, Rf = 0,35) para dar el compuesto 15e. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 578, encontrado: 578.

## Etapa 5

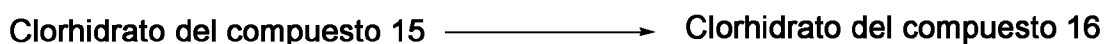
Se disolvió el compuesto 15e (68,0 mg, 0,113 mmol) en metanol absoluto (3 ml), y se añadió una disolución de ácido clorhídrico en metanol (4,23 ml, 4 M, 16,9 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 25 °C durante 1 h. Se concentró el líquido de reacción, y se agitó el residuo en metanol (30 ml) durante 1 h, se filtró y se lavó con metanol (10 ml  $\times$  2). Se agitó la torta de filtración en metanol (30 ml) durante 1 h, se filtró y se lavó con metanol (10 ml  $\times$  2). Se recogió la torta de filtración y se secó a presión reducida para dar el clorhidrato del compuesto 15.

EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 478, encontrado: 478.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,99 (s a, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 6H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 7H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 1H).

## Ejemplo 16



Ruta de síntesis:



Se disolvió el clorhidrato del compuesto 15 (30 mg, 0,049 mmol) en metanol absoluto (3 ml), y se añadieron disolución acuosa de formaldehído (6,39 mg, 78,7  $\mu$ mol, pureza: 37 %) y cianoborohidruro de sodio (6,60 mg, 0,105 mmol). Se agitó el líquido de reacción a 10 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) al líquido de reacción para extinguir la reacción, y luego se concentró el líquido de reacción a presión reducida para eliminar metanol, se filtró y se lavó con metanol (3 ml  $\times$  2). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (sistema de ácido clorhídrico) para dar el clorhidrato del compuesto 16. EM-ESI,  $[M+H]^+$ , calculado: 492, encontrado: 492.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,65-10,43 (m, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 4,14-3,99 (m, 2H), 3,79-3,42 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 4H), 2,86-2,81 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 6H), 2,30-1,84 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 1H).

Ensayos de actividad *in vitro*

1. Evaluación *in vitro* de la actividad inhibitora de los compuestos dados a conocer en el presente documento contra la proteína cinasa MNK2

Propósito del experimento: someter a prueba la actividad inhibitora de los compuestos contra la proteína cinasa MNK2.

Materiales experimentales: tampón de ensayo: ácido 3-(*N*-morfolino)propanosulfónico 8 mM, etilendiaminotetraacetato de disodio 0,2 mM, lauril éter de polioxietileno al 0,01 %, glicerol al 5 %,  $\beta$ -mercaptoetanol al 0,1 % y 1 mg de albúmina sérica bovina.

Operación experimental: se realizaron ensayos de actividad inhibitora de proteína cinasa MNK2 usando el servicio KinaseProfiler<sup>TM</sup> de Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited. Se añadieron disoluciones de

DMSO diluidas en serie que contenían los compuestos que iban a someterse a prueba (dilución en serie de 3 veces, partiendo de 10  $\mu\text{M}$ ), proteína cinasa MNK2 (h) y 0,33 mg/ml de proteína básica de mielina a un tampón recién preparado (pH 7,0), y luego se agitó homogéneamente. La reacción se inició añadiendo una mezcla de  $^{33}\text{P}$ -ATP (intensidad de radiactividad: 10  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ ) y acetato de magnesio 10 mM. Después de que la mezcla resultante reaccionara a temperatura ambiente durante 40 min, la reacción se terminó añadiendo ácido fosfórico para diluir hasta una concentración del 0,5 %. Se filtraron 10  $\mu\text{l}$  de la disolución de reacción usando un filtro P30, y luego se lavó el filtro cuatro veces con ácido fosfórico al 0,425 % durante 4 min cada vez, seguido de lavado una vez con metanol. Después del secado, se determinó la intensidad de radiactividad usando el método de unión a filtro.

La actividad inhibidora de proteína cinasa de los compuestos se expresó como un porcentaje de la actividad de proteína cinasa residual con respecto al sustrato en blanco (DMSO solo). El paquete de software Prism4 (GraphPad) se usó para calcular los valores de  $\text{Cl}_{50}$  y ajustar las curvas.

Tabla 1. Actividad inhibidora ( $\text{Cl}_{50}$ ) de los compuestos de los ejemplos dados a conocer en el presente documento contra la proteína cinasa MNK2

| N.º de compuesto           | $\text{Cl}_{50}$ (nM) contra MNK2 |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Compuesto 1 (clorhidrato)  | 22                                |
| Compuesto 2 (clorhidrato)  | 63                                |
| Compuesto 3 (clorhidrato)  | 39                                |
| Compuesto 4 (clorhidrato)  | 25                                |
| Compuesto 5 (clorhidrato)  | 26                                |
| Compuesto 6 (clorhidrato)  | 21                                |
| Compuesto 7 (clorhidrato)  | 17                                |
| Compuesto 8 (clorhidrato)  | 33                                |
| Compuesto 9 (clorhidrato)  | 30                                |
| Compuesto 10 (clorhidrato) | 8                                 |
| Compuesto 11               | 28                                |
| Compuesto 12               | 17                                |
| Compuesto 13               | 14                                |
| Compuesto 15 (clorhidrato) | 28                                |
| Compuesto 16 (clorhidrato) | 27                                |

Conclusión experimental: todos los compuestos dados a conocer en el presente documento muestran una excelente actividad inhibidora contra la proteína cinasa MNK2.

2. Evaluación *in vitro* de la actividad inhibidora del compuesto dado a conocer en el presente documento contra la proteína cinasa MNK1

Propósito del experimento: someter a prueba la actividad inhibidora del compuesto contra la proteína cinasa MNK1.

Materiales experimentales: tampón de ensayo: ácido 4-hidroxietilpiperazinetanosulfónico 20 mM (pH 7,5), cloruro de magnesio 10 mM, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetiléter)-*N,N,N,N'*-tetraacético 1 mM, lauril éter de polioxietileno al 0,02 %, 0,02 mg/ml de albúmina sérica bovina, vanadato de sodio 0,1 mM, ditiotreitól 2 mM y DMSO al 1 %.

Operación experimental: se realizaron ensayos de actividad inhibidora de proteína cinasa MNK1 usando el servicio Kinase HotSpot Profiling de Reaction Biology Corp. El sustrato se añadió a un tampón recién preparado, seguido de la adición de MNK1 (h). La mezcla se agitó homogéneamente. Se añadió una disolución de DMSO diluida en serie que contenía los compuestos que iban a someterse a prueba (dilución en serie de 3 veces, partiendo de 3  $\mu\text{M}$ ) usando Echo550, y luego se añadió  $^{33}\text{P}$ -ATP (intensidad de radiactividad final: 0,01  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ ) para iniciar la reacción. La mezcla se incubó previamente a temperatura ambiente durante 120 min. La disolución de reacción resultante se filtró usando papel de intercambio iónico P81 (Whatman # 3698-915), que luego se lavó con ácido fosfórico al 0,75 %. Se midió la concentración del sustrato fosforilado radiactivo que quedaba en el papel de filtro.

La actividad inhibidora de proteína cinasa del compuesto se expresó como un porcentaje de la actividad de proteína cinasa residual con respecto al sustrato en blanco (DMSO solo). El paquete de software Prism4 (GraphPad) se usó para calcular el valor de  $CI_{50}$  y ajustar la curva.

5

Tabla 2. Actividad inhibidora ( $CI_{50}$ ) del compuesto del ejemplo dado a conocer en el presente documento contra la proteína cinasa MNK1

| N.º de compuesto          | $CI_{50}$ (nM) contra MNK1 |
|---------------------------|----------------------------|
| Compuesto 1 (clorhidrato) | 54,65                      |

10 Conclusión experimental: el compuesto dado a conocer en el presente documento muestra una excelente actividad inhibidora contra la proteína cinasa MNK1.

3. Evaluación *in vitro* de la actividad inhibidora de los compuestos dados a conocer en el presente documento contra la fosforilación de eIF4E

15

Propósito del experimento: someter a prueba la inhibición ( $CI_{50}$ ) de los compuestos contra la fosforilación de eIF4E de la cepa de células HCT116.

20 Materiales experimentales: células HCT116 (ATCC), medio RPMI-1640 (Life Technologies), suero bovino fetal (Hyclone), anticuerpos dobles (penicilina, estreptomycin) (Millipore), tampón fosfato (Corning), placa celular de 384 pocillos (PerkinElmer) y kit de ensayo AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-eIF4E (Ser209) (PerkinElmer).

25 Operación experimental: se digirieron células HCT116 para preparar una suspensión celular, que luego se sembró en una placa de 96 pocillos. Luego se colocó la placa celular en una incubadora para la incubación durante la noche. Los compuestos se diluyeron hasta las concentraciones correspondientes y se añadieron a la placa celular, y se incubó la mezcla resultante durante 3 h. Las células se lisaron posteriormente con un tampón de lisis, y el lisado se transfirió a una placa de 384 pocillos. Se preparó recientemente un receptor mixto según las instrucciones del kit y se añadió a la placa de 384 pocillos, y se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se preparó recientemente un donante mixto según las instrucciones del kit y se añadió a la placa de 384 pocillos, y se incubó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se leyeron las señales en EnVision usando el programa AlphaLISA convencional, se ajustaron las curvas usando Graphpad prism, y se calcularon los valores de  $CI_{50}$ .

30

35 Tabla 3. Actividad inhibidora ( $CI_{50}$ ) de los compuestos de los ejemplos dados a conocer en el presente documento contra la fosforilación de eIF4E

| N.º de compuesto           | $CI_{50}$ para p-eIF4E de la cepa de células HCT116 (nM) |
|----------------------------|--|
| Compuesto 1 (clorhidrato)  | 3,46   |
| Compuesto 4 (clorhidrato)  | 14   |
| Compuesto 5 (clorhidrato)  | 9,5  |
| Compuesto 6 (clorhidrato)  | 0,66   |
| Compuesto 7 (clorhidrato)  | 6,5  |
| Compuesto 8 (clorhidrato)  | 24   |
| Compuesto 9 (clorhidrato)  | 12   |
| Compuesto 10 (clorhidrato) | 3,1  |
| Compuesto 11               | 18,9   |
| Compuesto 12               | 8,6  |
| Compuesto 13               | 10,5   |
| Compuesto 16 (clorhidrato) | 2,8  |

40 Conclusión experimental: todos los compuestos dados a conocer en el presente documento muestran una excelente actividad inhibidora contra la fosforilación de eIF4E.

40

4. Evaluación farmacocinética de los compuestos dados a conocer en el presente documento

Propósito del experimento: someter a prueba los parámetros farmacocinéticos de los compuestos en ratones CD-1.

5 Materiales experimentales: ratones CD-1 (machos, 7-9 semanas de edad, Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.).

Operación experimental: las características farmacocinéticas de los compuestos después de la inyección intravenosa y la administración oral para el roedor se sometieron a prueba mediante un esquema convencional, y cada uno de los compuestos candidatos se formuló en una disolución transparente o una suspensión uniforme en los experimentos y se administró por vía intravenosa y se administró por vía intragástrica una vez a un ratón. El vehículo para la inyección intravenosa y la administración oral fue una disolución acuosa de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10 % o una solución salina normal. Se usaron cuatro ratones C57BL/6 macho para el proyecto. Dos ratones se sometieron a inyección intravenosa a una dosis de 0,5 mg/kg, y se recogieron muestras de plasma a las 0 h (antes de la administración) y 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h (después de la administración); los otros dos ratones se sometieron a administración intragástrica a una dosis de 2 mg/kg, y se recogieron muestras de plasma a las 0 h (antes de la administración) y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h (después de la administración). Se recogieron muestras de sangre completa en el plazo de 24 h y se centrifugó cada una de ellas a 3000 g durante 10 min. Se separó el sobrenadante para obtener una muestra de plasma, y para precipitar la proteína se añadió una disolución de acetonitrilo que contenía patrón interno cuyo volumen es 420 veces el de la muestra de plasma. La mezcla se agitó con vórtex a 800 rpm durante 10 min, y luego se tomó 1 µl de sobrenadante para la inyección. Las concentraciones en plasma se analizaron cuantitativamente mediante el método de CL-EM/EM, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos, tales como la concentración máxima (C<sub>máx</sub>), el aclaramiento (CL), la semivida (T<sub>1/2</sub>), la distribución tisular (V<sub>dss</sub>), el área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo (AUC<sub>0-último</sub>) y la biodisponibilidad (F).

25 Tabla 4. Resultados farmacocinéticos de los compuestos de los ejemplos dados a conocer en el presente documento en ratones

| N.º de compuesto          | Concentración máxima C <sub>máx</sub> (nM) | Aclaramiento CL (ml/min/kg) | Distribución tisular V <sub>dss</sub> (l/kg) | Semivida T <sub>1/2</sub> (v.o., h) | Área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo AUC <sub>0-último</sub> v.o. (nM·h) | Biodisponibilidad F (%) |
|---------------------------|--|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|-------------------------|
| Compuesto 1 (clorhidrato) | 35,9                                       | 33,3                        | 14,1   | ND                                  | 956   | 32,5                    |
| Compuesto 7 (clorhidrato) | 131  | --                          | --   | 3,2                                 | 1386  | --                      |
| Compuesto 11              | 104  | 21,8                        | 2,53   | 12,1                                | 405   | 14,2                    |

30 ND: indeterminado (no pueden calcularse los parámetros de correlación, puesto que no puede determinarse la fase de eliminación); --: no detectado.

Conclusión experimental: los compuestos dados a conocer en el presente documento muestran una absorción relativamente buena en ratones CD-1.

35 5. Experimento de eficacia *in vivo* del compuesto dado a conocer en el presente documento para tumor de injerto de ratón CT-26

Propósito del experimento: determinar la eficacia *in vivo* del compuesto para tumor de injerto de ratón CT-26.

40 Materiales experimentales: células CT-26, medio RMPI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10 %, y ratones (hembras, Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.).

45 Operación experimental: se cultivaron células CT-26 en medio RMPI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10 % en una incubadora a 37 °C/5 % de CO<sub>2</sub>. Se subcultivaron las células tumorales, y después de alcanzar una concentración apropiada y que las células tumorales estaban en la fase de crecimiento logarítmico, las células tumorales se recogieron, se contaron y luego se resuspendieron en DPBS (disolución tamponada con fosfato), y la concentración de la suspensión celular se ajustó a 3×10<sup>6</sup>/ml para la inoculación.

Establecimiento de tumor de injerto de cáncer de colon de ratón: las células se recogieron y se ajustaron a una concentración de  $3 \times 10^6$  células/ml (resuspendidas en DPBS para obtener una suspensión celular), y se inyectaron 0,1 ml de células tumorales por vía subcutánea en el lado dorsal derecho de los ratones en condiciones estériles, y se inocularon  $3 \times 10^5$  células para cada ratón. Después de que el tumor creció hasta un determinado tamaño, se midieron la longitud (a) y la anchura (b) del tumor usando un calibre Vernier digital, y se calculó el volumen tumoral (TV), en el que la fórmula de cálculo es la siguiente:  $TV = a \times b^2 / 2$ .

Inoculación de células tumorales CT-26: el día de la inoculación, los animales se agruparon (8 animales para cada uno) según el peso corporal y se sometieron a administración de fármaco por separado, y el día de la inoculación se consideró como D0. Cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente  $60 \text{ mm}^3$ , los animales en los grupos de anticuerpos se agruparon según el tamaño tumoral y el peso corporal. El peso corporal y el tamaño tumoral de los animales se midieron tres veces a la semana durante el experimento, mientras que los síntomas clínicos de los animales se observaron y registraron diariamente, y para cada administración, se hizo referencia al peso corporal del animal medido más recientemente. El efecto inhibitorio del compuesto sobre el tumor de injerto de cáncer de colon en ratones se determinó después de un tratamiento de 21 días a una dosis de 30 mg/kg QD (una vez al día), 90 mg/kg QD (una vez al día) y 200 mg/kg QD (una vez al día), y la información específica se muestra en la tabla 5 a continuación.

El índice de evaluación de la actividad antitumoral es la tasa de proliferación tumoral relativa T/C (%); si  $T/C > 40 \%$ , sugiere que el fármaco es ineficaz, y si  $T/C (\%) \leq 40 \%$  y  $P < 0,05$  después del tratamiento estadístico, se considera que el fármaco es eficaz. La fórmula de cálculo de T/C (%) es la siguiente:  $T/C (\%) = (T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100 \%$ .  $T_{RTV}$  es el volumen tumoral relativo del grupo de tratamiento, y  $C_{RTV}$  es el volumen tumoral relativo del grupo de control negativo;  $TGI (\%)^a = (1 - \text{volumen tumoral promedio al final de la administración de un grupo de tratamiento/volumen tumoral promedio al final del tratamiento del grupo de control de vehículo}) \times 100 \%$ .

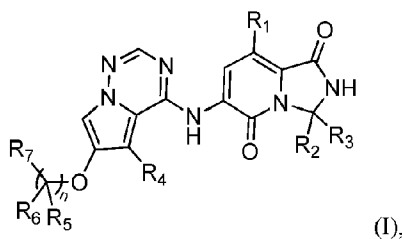
Tabla 5. Eficacia antitumoral *in vivo* del compuesto del ejemplo dado a conocer en el presente documento en el modelo de tumor de injerto CT-26

| Compuesto    | Dosis de administración | TGI (%) | T/C (%) |
|--------------|-------------------------|---------|---------|
| Compuesto 12 | 30 mg/kg, QD            | 63,57   | 36,43   |
| Compuesto 12 | 90 mg/kg, QD            | 68,89   | 31,11   |
| Compuesto 12 | 200 mg/kg, QD           | 68,51   | 33,31   |

Conclusión experimental: el compuesto dado a conocer en el presente documento tiene un efecto significativo para inhibir el tumor de injerto de cáncer de colon en ratones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en la que: R<sub>1</sub> es H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el átomo de carbono unido a los mismos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o piperidinilo, en el que el ciclopentilo, ciclohexilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R<sub>a</sub>;

15

cada R<sub>a</sub> es independientemente H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-3</sub>;

20

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>7</sub> es pirrolidinilo, en el que el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R<sub>b</sub>;

25

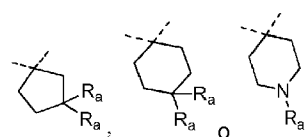
cada R<sub>b</sub> es independientemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

n es 1 ó 2.

2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

30

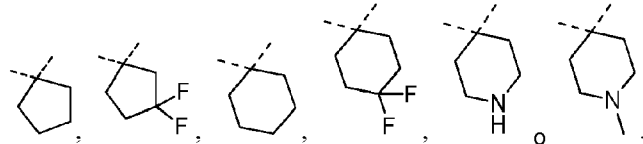
3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o



35

en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con un átomo de carbono unido a los mismos, forman

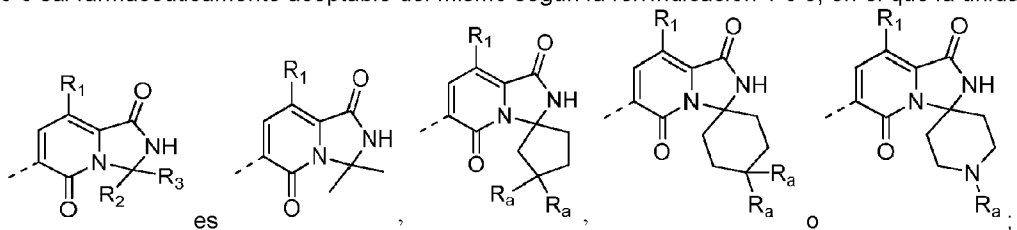
preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el átomo de carbono unido a los mismos, forman

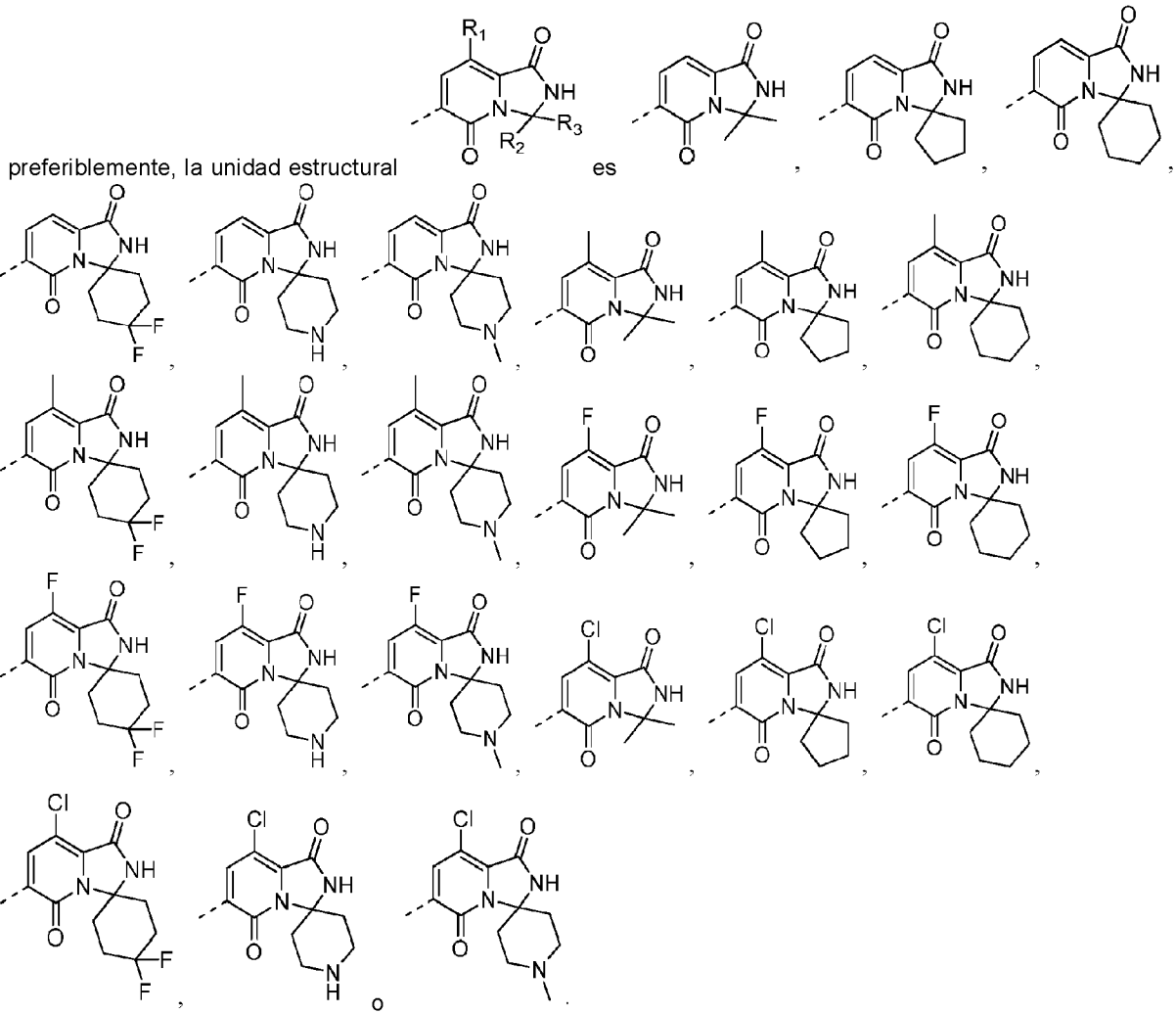


4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 3, en el que la unidad

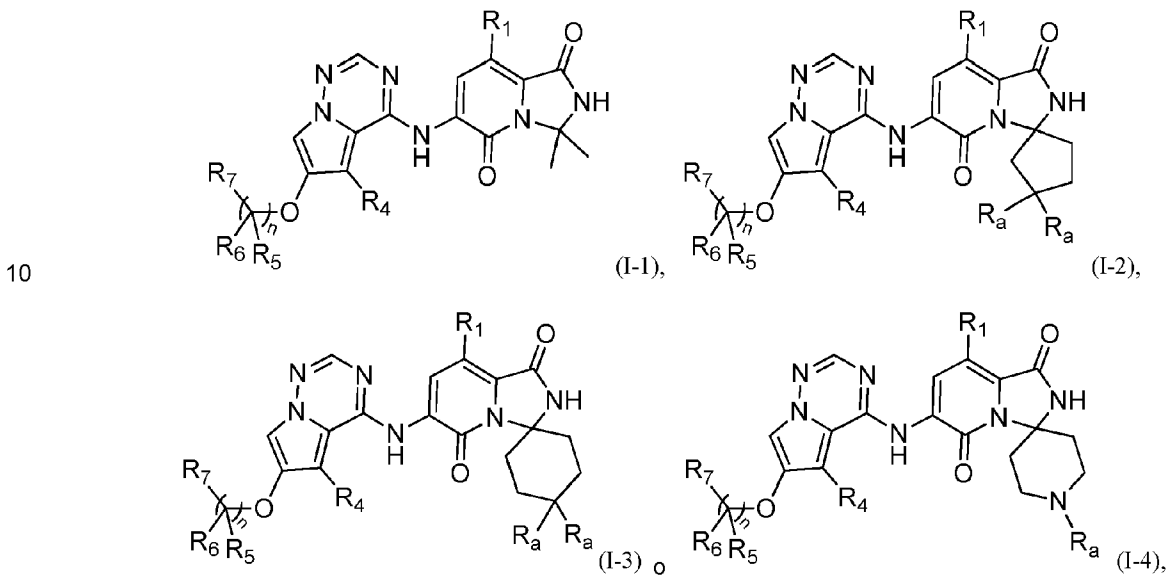
40

estructural



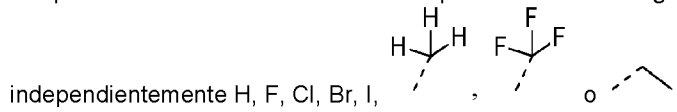


5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una estructura mostrada como una cualquiera de las fórmulas estructurales (I-1) a (I-4):

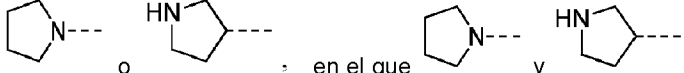
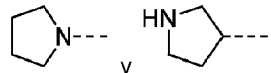
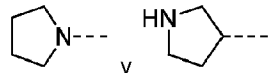
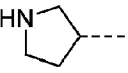


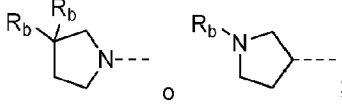
15 en las que R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>a</sub> y n son tal como se definen en la reivindicación 1.

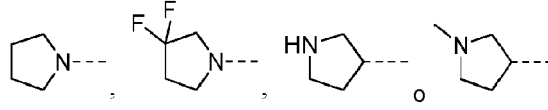
6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que cada R<sub>b</sub> es



7. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y

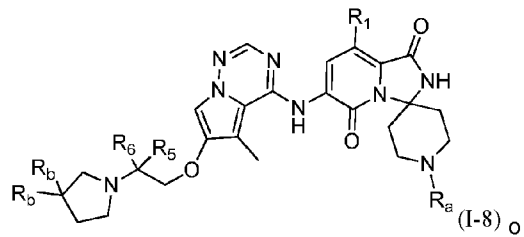
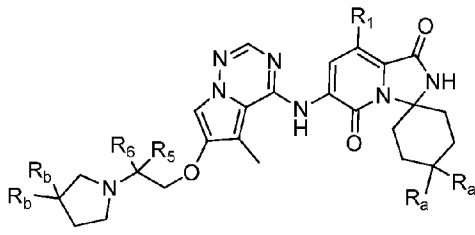
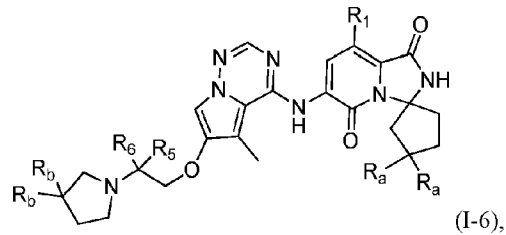
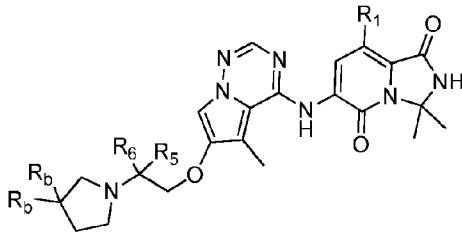
5 6, en el que R<sub>7</sub> es  o  en el que  y  están opcionalmente

preferiblemente, R<sub>7</sub> es  ;

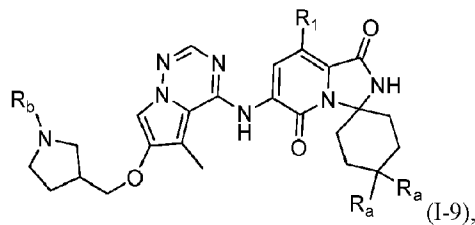
10 más preferiblemente, R<sub>7</sub> es 

8. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 5, en el que R<sub>4</sub> es H o -CH<sub>3</sub>.

15 9. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto tiene una estructura mostrada como una cualquiera de las fórmulas estructurales (I-5) a (I-9):

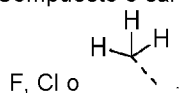


20



25 en las que R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son tal como se definen en la reivindicación 5.

10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, 5 ó 9, en el que R<sub>1</sub> es H,



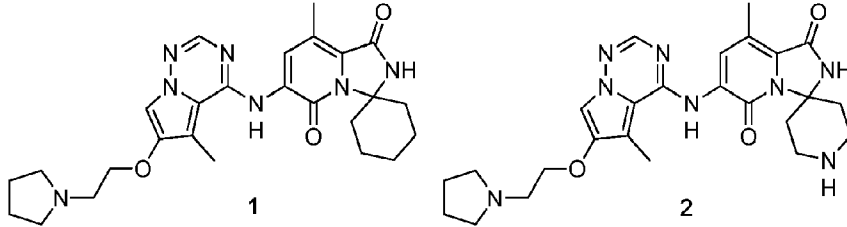
30 11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, 5 ó 9, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>



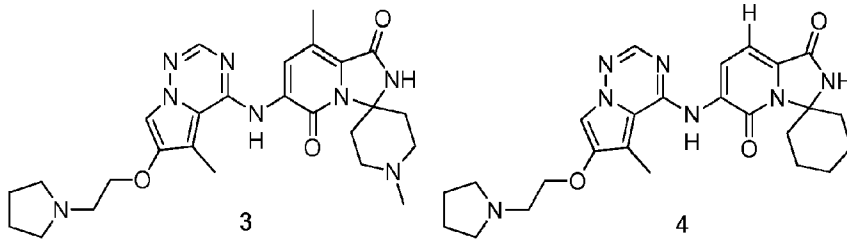
son cada uno independientemente H o

12. Compuesto según la reivindicación 1 de una fórmula a continuación o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

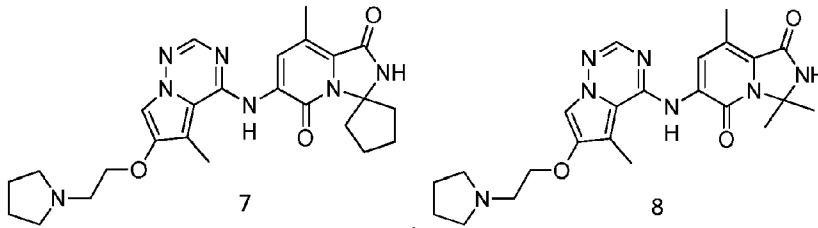
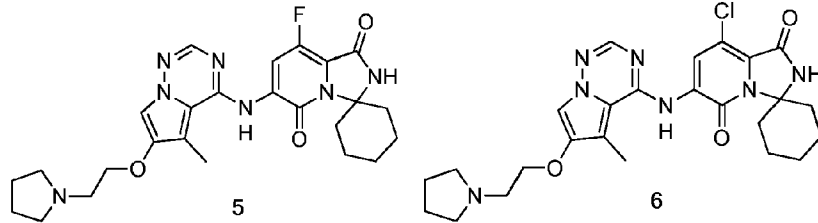
5



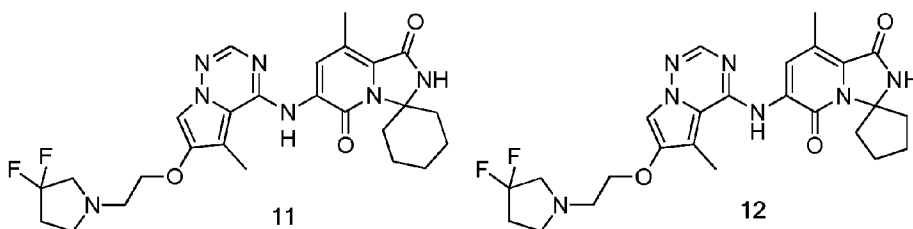
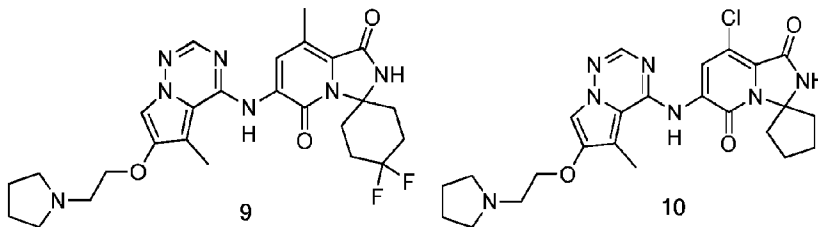
4

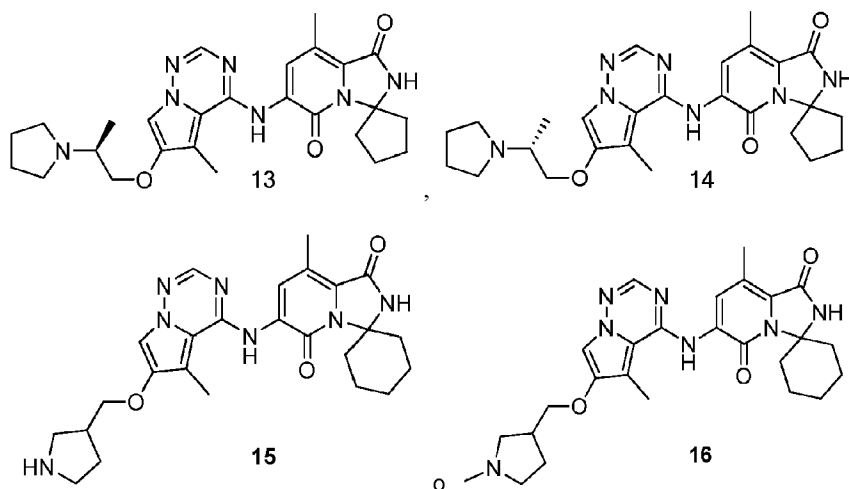


10



15





5

13. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato o trifluoroacetato.

10 14. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento como inhibidor de MNK1/2.

15. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer colorrectal.