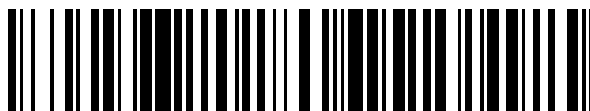


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 590**

51 Int. Cl.:

C07D 487/18 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10755150 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2480554**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de JAK**

30 Prioridad:

21.09.2009 US 244216 P

12.08.2010 US 372969 P

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

17.10.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse, 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

JAHANGIR, ALAM;

SOTH, MICHAEL;

YANG, HANBIAO y

LYNCH, STEPHEN M.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 509 590 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos de JAK.

5 La presente invención está relacionada con el uso de nuevos inhibidores de JAK macrocíclicos que selectivamente benefician a una amplia variedad de pacientes. Se proporcionan en este documento nuevos compuestos macrocíclicos para su uso en el tratamiento de condiciones en las que se dirige para inhibir JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

10 La patente WO2005030776 describe derivados de pirazolopirrol como inhibidores de proteína quinasa.

15 Las proteínas quinasas constituyen una de las mayores familias de enzimas humanas y regulan muchos procesos diferentes de señalización mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas; particularmente las tirosina quinasas fosforilan proteínas sobre la porción alcohol de los residuos de tirosina. La familia de la tirosina quinasa incluye miembros que controlan el crecimiento celular, la migración, y diferenciación. La actividad quinasa anormal está implicada en una variedad de enfermedades humanas incluyendo el cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Dado que las proteínas quinasas se encuentran entre los reguladores clave de la señalización celular que proporcionan un medio para modular la función celular con inhibidores de molécula pequeña de la actividad quinasa y así hacer buenas dianas para el diseño de fármacos. Además del tratamiento de procesos patológicos mediados por la quinasa, también son útiles los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad quinasa para la investigación de procesos de señalización celular y la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Las JAK (quinasas de Janus) son una familia de proteína tirosina quinasas citoplasmáticas que incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las JAK está preferentemente asociada con la porción intracitoplasmática de los receptores de citoquinas discretos (Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), pp. 293-322). Las JAK se activan después de la unión del ligando e inician la señalización mediante la fosforilación de los receptores de citoquinas que, per se, están desprovistos de actividad intrínseca de quinasa. Esta fosforilación crea sitios de unión en los receptores para otras moléculas conocidas como proteínas STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción) y las JAK fosforiladas se unen a varias proteínas STAT. Las proteínas STAT, son proteínas de unión al DNA activadas mediante la fosforilación de residuos de tirosina, y funcionan como moléculas de señalización y factores de transcripción y, finalmente, se unen a secuencias específicas de DNA presentes en los promotores de genes respondedores a citoquinas (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105: 877-888).

25 La señalización JAK / STAT está implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, así como en forma sólida y neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia y linfomas.

30 Por lo tanto, las JAK y STAT son componentes de múltiples vías de transducción de señales potencialmente entrelazadas (Oncogene 19 (2000), pp. 5662-5679), lo que indica la dificultad de dirigirse específicamente a un elemento de la vía de JAK-STAT sin interferir con otras vías de transducción de señales.

35 Las quinasas JAK, incluyendo JAK3, se expresan abundantemente en células leucémicas primarias en los niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer infantil, y los estudios han correlacionado la activación STAT en ciertas células con las señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16: 4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood 89: 4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109: 185-193, y Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). También se sabe que son importantes para la diferenciación, la función y supervivencia de linfocitos. JAK3 en especial desempeña un papel esencial en la función de los linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dada la importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan la vía de JAK, incluidos los selectivos para JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o condiciones en las que está implicada la función de los linfocitos, macrófagos, o mastocitos (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4: 51-57; Changelian (2003) Science 302: 875-878). Las condiciones en las que se contempla como objetivo la vía de JAK o la modulación de las quinasas JAK, en particular la JAK3, que pueda ser terapéuticamente útiles incluyen, leucemia, linfoma, el rechazo del trasplante (por ejemplo, el rechazo de trasplante de islotes de páncreas, aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de el anfitrión versus trasplante), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, diabetes), e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las condiciones que pueden beneficiarse de la inhibición de JAK3 se discuten en mayor detalle a continuación.

40 Sin embargo, en contraste con la expresión relativamente omnipresente de la JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 tiene una expresión más restringida y regulada. Mientras que algunas JAK (JAK1, JAK2, Tyk2) son utilizadas por una variedad de receptores de citoquinas, JAK3 es utilizada sólo por citoquinas que contienen un yc en su receptor. JAK3, por lo tanto, desempeña un papel en la señalización de citoquinas para citoquinas cuyo receptor se ha mostrado hasta la fecha que utiliza la cadena gamma común; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK1 interacciona con, entre otros, los receptores para las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que la JAK2 interacciona con, entre otros, los receptores para IL-9 y el TNF-alfa. Tras la unión de ciertas citoquinas con sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), se produce la oligomerización del receptor, lo que resulta en las colas citoplasmáticas de

quinasas JAK asociadas poniéndolo en proximidad y facilitando la trans-fosforilación de residuos de tirosina en la quinasa JAK. Este transfosforilación resulta en la activación de la quinasa JAK.

5 Los estudios en animales han sugerido que JAK3 no sólo juega un papel crítico en la maduración de linfocitos B y T, sino que JAK3 es constitutivamente necesaria para mantener la función de las células T. La modulación de la actividad inmune a través de este nuevo mecanismo puede resultar útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de células T tales como el rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes.

10 En particular, la JAK3 está implicada en varios procesos biológicos. Por ejemplo, la proliferación y la supervivencia de mastocitos murinos inducida por la IL-4 y IL-9 han demostrado ser dependientes de JAK3 y señalización por cadenas gamma (Suzuki et al., (2000), Blood 96: 2172-2180). JAK3 también juega un papel crucial en las respuestas de desgranulación de los mastocitos mediadas por el receptor IgE (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813), y la inhibición de JAK3 quinasa ha demostrado prevenir las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo anafilaxia (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274: 27028-27038). La inhibición de la JAK3 también ha demostrado que resulta en la supresión inmune del rechazo del aloinjerto (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33: 3268-3270). Las JAK3 quinatas también están implicadas en el mecanismo involucrado en etapas tempranas y tardías de la artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164: 3894 a 3901); esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu et al., (2000), Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5: 1569-82); micosis fungoide, una forma de linfoma de células T (Nielsen et al., (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 6764-6769); y el crecimiento celular anormal (Yu et al., (1997), J. Immunol. 159: 5206 hasta 5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10: 105-115).

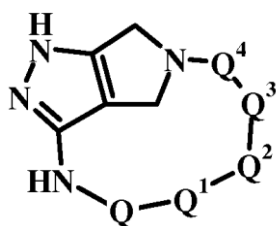
20 Los inhibidores de JAK3 son una terapia útil como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, el cáncer, el asma, la dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las que sería deseable la inmunosupresión.

25 También se ha descrito la expresión no hematopoyética de JAK3, aunque el significado funcional de esta aún no se ha aclarado (J. Immunol. 168 (2002), pp. 2475-2482). Debido a que los trasplantes de médula ósea para IDCG son curativos (Blood 103 (2004), pp. 2009-2018), parece poco probable que JAK3 tenga funciones no redundantes esenciales en otros tejidos u órganos. Por lo tanto, en contraste con otras dianas de fármacos inmunosupresores, la distribución restringida de JAK3 es atractiva. Agentes que actúan sobre dianas moleculares con expresión limitada al sistema inmune podrían conducir a una relación óptima de eficacia:toxicidad. JAK3 sería, por lo tanto, una diana que teóricamente ofrece la supresión inmune donde se necesita (es decir, en células que participan activamente en las respuestas inmunes) sin producir efectos fuera de estas poblaciones celulares. Aunque las respuestas inmunes defectuosas se han descrito en varias cadenas STAT^{-/-} (J. Investing. Med. 44 (1996), pp 304-311; Curr. Opin. Cell Biol. 9 (1997), pp 233-239), la distribución ubicua de STAT y el hecho de que estas moléculas carecen de actividad enzimática que pudiera ser un objetivo de inhibidores de molécula pequeña han contribuido a su no selección como dianas clave de la inmunosupresión.

30 En vista de las numerosas condiciones que se contemplan para beneficiarse por el tratamiento que involucra la modulación de las vías de JAK es evidente inmediatamente que los nuevos compuestos que modulan las vías y métodos de uso de estos compuestos deben proporcionar una terapéutica sustancial de las vías JAK o la inhibición de las quinatas JAK, particularmente JAK3, y son terapéuticamente útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

35 Los nuevos compuestos macrocíclicos proporcionados en este documento inhiben selectivamente la JAK3 y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Los compuestos de la invención modulan las vías de JAK y son nuevos compuestos macrocíclicos útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en el que los compuestos preferidos inhiben selectivamente la JAK3. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3, en el que los compuestos preferidos son selectivos para JAK3 de las quinatas JAK y son nuevos compuestos macrocíclicos útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Además, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK2, en el que los compuestos preferidos son selectivos para JAK3 de las quinatas JAK, y son compuestos macrocíclicos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Del mismo modo, los compuestos de la invención pueden inhibir la JAK3 y JAK1, en el que los compuestos preferidos son selectivos para JAK3 de las quinatas JAK, y son compuestos macrocíclicos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

40 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I



I

en el que:

5 Q es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más Q¹;

Q¹ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

10 Q¹ es O o C(Q¹)₂;

cada Q¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

15 Q² es (C(Q²)₂)_n, N(Q²), o C(Q²)₂C(Q²)₂;

cada Q² es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior,

20 o Q² y Q³ juntos forman un anillo heterocíclico;

n es 2, 3 ó 4;

25 Q³ es O, N(Q³), C(Q³)₂, carbociclilo o heterociclilo;

cada Q³ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, o haloalcoxi inferior;

30 o ambos Q³ juntos forman un anillo carbocíclico espirocíclico o anillo heterocíclico; y Q⁴ es C(=O) o S(=O)₂;

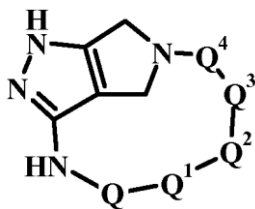
con la condición de que cuando Q² es N(Q²), entonces Q³ no es N(Q³),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria o autoinmune que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, mezclado con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I



I

45 en el que:

Q es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más Q¹;

50 Q¹ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior o; Q¹ es O o C(Q¹)₂;

- cada Q^1 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;
- 5 Q^2 es $(C(Q^{2'})_2)_n$, $N(Q^{2'})$, o $C(Q^{2'})_2C(Q^{2'})_2$;
- cada Q^2 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior,
- 10 o $Q^{2'}$ y Q^3 juntos forman un anillo heterocíclico;
- n es 2, 3, 4 o 5;
- Q_3 es O, N (Q_3), $C(Q^3)_2$, carbociclilo o heterociclilo;
- 15 cada Q^3 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, o haloalcoxi inferior; o ambos Q^3 juntos forman un anillo carbocíclico espirocíclico o anillo heterocíclico; y Q_4 es $C(=O)$ o $S(=O)_2$;
- 20 con la condición de que cuando Q_2 es $N(Q^{2'})$, entonces Q_3 no es $N(Q^3)$,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos
- En una variación de la Fórmula I, Q es piridina.
- 25 En una variación de la Fórmula I, Q^4 es $C(=O)$.
- En una variación de la Fórmula I, Q^4 es $C(=O)$ y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^4 es $S(=O)_2$.
- 30 En una variación de la Fórmula I, Q^4 es $S(=O)_2$ y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$.
- 35 En una variación de la Fórmula I, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$ y Q^4 es $C(=O)$.
- En una variación de la Fórmula I, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$ y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q es piridina, y Q^4 es $C(=O)$.
- 40 En una variación de la Fórmula I, Q^1 es CH_2 .
- En una variación de la Fórmula I, Q^1 es CH_2 y Q_4 es $C(=O)$.
- 45 En una variación de la Fórmula I, Q^1 es CH_2 y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^1 es CH_2 , Q^4 es $C(=O)$, y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^1 es CH_2 , Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q es piridina, y Q^4 es $C(=O)$.
- 50 En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$.
- En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(Q^{2'})_2C(Q^{2'})_2$;
- 55 En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$ y Q^1 es CH_2 .
- En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$ y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^1 es CH_2 , y Q es piridina.
- 60 En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^4 es $C(=O)$, Q^1 es CH_2 , y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^4 es $C(=O)$, Q^1 es CH_2 , y Q es piridina.
- 65 En una variación de la Fórmula I, n es 2.

En una variación de la Fórmula I, n es 3.

En una variación de la Fórmula I, n es 4.

5 En una variación de la Fórmula I, n es 2, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.

10 En una variación de la Fórmula I, n es 3, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.

En una variación de la Fórmula I, n es 4, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.

15 En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O.

En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O y Q es piridina.

En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

20 En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

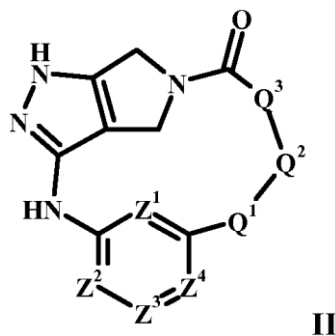
En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

25 En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, n es 2, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

30 En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, n es 3, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

En una variación de la Fórmula I, Q¹ es O, n es 4, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

35 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula II



en el que: cada uno de Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son independientemente C(Z') o N;

40 cada Z es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q¹ es O o C(Q¹)₂;

45 cada Q¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q² es (C(Q²)₂)_n, N(Q²), o C(Q²)₂C(Q²)₂;

50 cada Q² es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

o Q² y Q³ juntos forman un anillo heterocíclico;

55

ES 2 509 590 T3

n es 2, 3, 4 o 5;

Q^3 es O, $N(Q^3)$, $C(Q^3)_2$, carbociclilo, o heterociclilo;

5 cada Q^3 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, fenilo, bencilo o haloalcoxi inferior;

o ambos Q^3 juntos forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico espirocíclico; y con la condición de que cuando Q^2 es $N(Q^2)$, entonces Q^3 no es $N(Q^3)$;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

En una variación de la Fórmula II, Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

15 En una variación de la Fórmula II, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$.

En una variación de la Fórmula II, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

En una variación de la Fórmula I o II, Q^1 es independientemente H o alquilo inferior.

20

En una variación de la Fórmula II, Q^1 es CH_2 .

En una variación de la Fórmula II, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

25 En una variación de la Fórmula II, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

En una variación de la Fórmula I o II, Q^2 es independientemente H o alquilo inferior.

30 En una variación de la Fórmula II, Q^2 es $C(CH_2)_n$.

En una variación de la Fórmula II, Q^2 es $C(Q^2)_2C(Q^2)_2$;

En una variación de la Fórmula II, Q^2 es $C(CH_2)_n$ y Q^1 es CH_2 .

35

En una variación de la Fórmula II, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, y Q^1 es CH_2 .

En una variación de la Fórmula II, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

40

En una variación de la Fórmula II, n es 2.

En una variación de la Fórmula II, n es 3.

45 En una variación de la Fórmula II, n es 4.

En una variación de la Fórmula II, n es 2, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

50 En una variación de la Fórmula II, n es 3, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

En una variación de la Fórmula II, n es 4, Q^2 es $C(CH_2)_n$, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^1 es CH_2 , Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

55

En una variación de la Fórmula II, Q^1 es O.

En una variación de la Fórmula II, Q^1 es O y Q^2 es $C(CH_2)_n$.

60 En una variación de la Fórmula II, Q^1 es O, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, y Q^2 es $C(CH_2)_n$.

En una variación de la Fórmula II, Q^1 es O y Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

65 En una variación de la Fórmula II, Q^1 es O, Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, Q^2 es $C(CH_2)_n$, y Z^1 es N, Z^2 es CH, Z^3 es CH, y Z^4 es CH.

En una variación de la Fórmula II, Q² es C(CH₂)_n.

En una variación de la Fórmula II, Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.

5 En una variación de la Fórmula II, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.

En una variación de la Fórmula II, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.

10 En una variación de la Fórmula I o II, n es 1, 2, 3 or 4.

En una variación de la Fórmula II, n es 3.

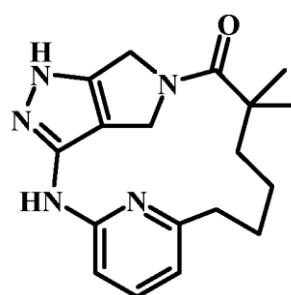
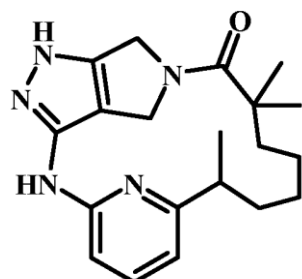
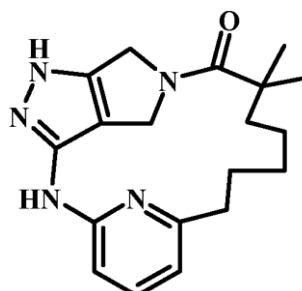
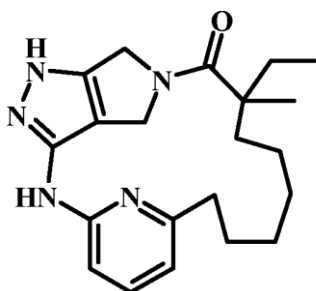
En una variación de la Fórmula II, n es 4.

15 En una variación de la Fórmula II, n es 3, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.

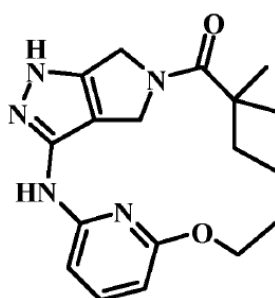
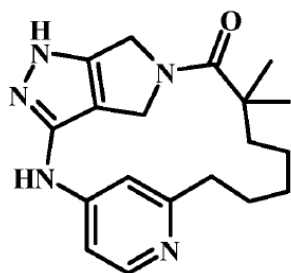
20 En una variación de la Fórmula II, n es 4, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.

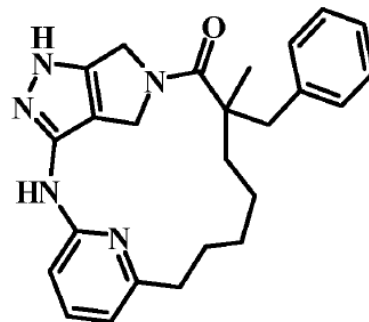
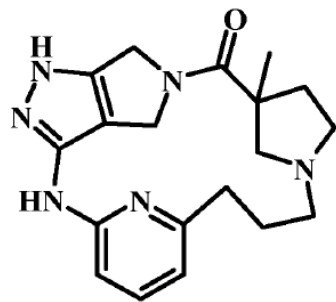
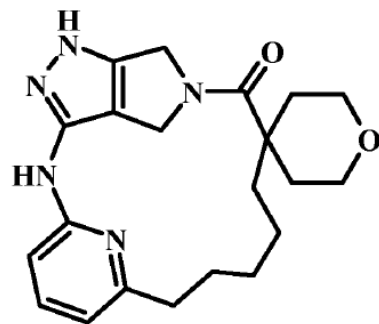
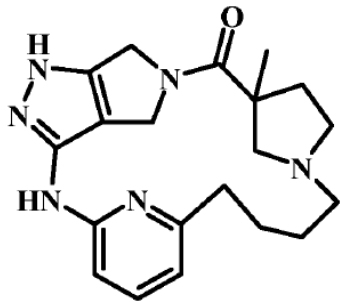
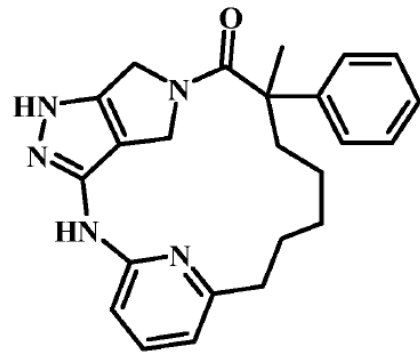
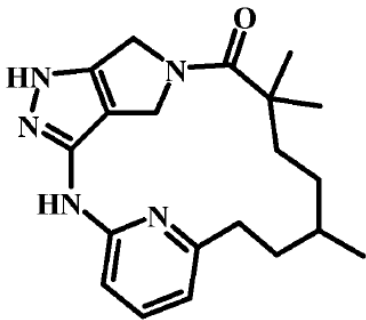
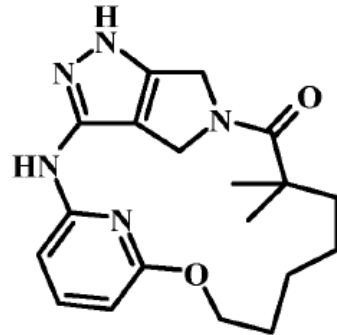
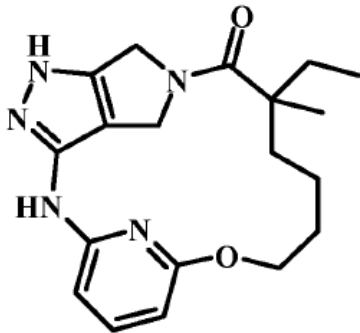
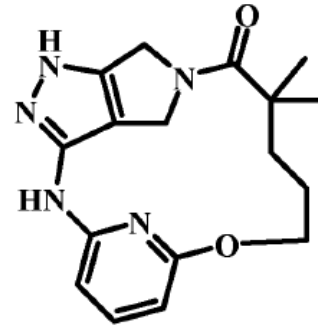
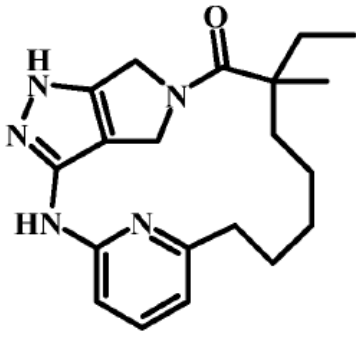
En una variación de la Fórmula I o II, Q³ es C(Q^{3'})₂, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo o pirrodilidinilo; cada Q^{3'} es independientemente H, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, fenilo, bencilo.

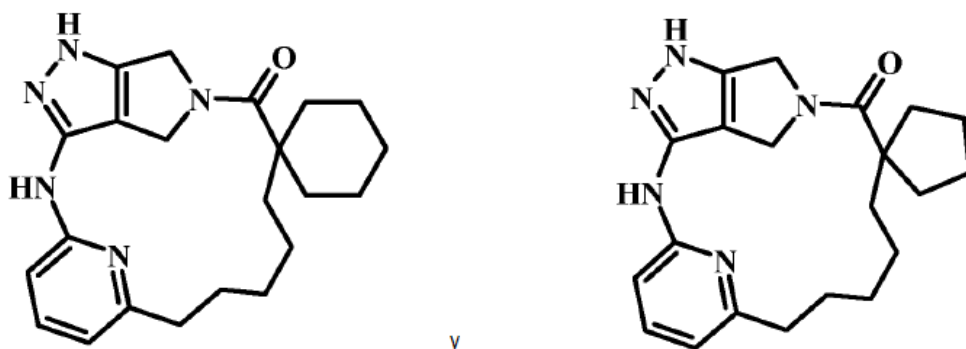
25 La solicitud proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:



30







La solicitud describe un método para tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

5 La solicitud describe el método anterior, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor o inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos inmunodeficientes.

10 La solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

La solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de células T que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

15 La solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de células T que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

La solicitud describe el método anterior, en el que el trastorno proliferativo es el cáncer.

20 La solicitud describe un método para tratar un trastorno proliferativo de células B que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

25 La solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune que incluye lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I, complicaciones del trasplante de órganos, xenotrasplantes, diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de la tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, enfermedad de Alzheimer y leucemia, que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

30 La solicitud describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, que incluye rechazo agudo de aloinjerto o xenoinjerto, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que comprende administrar a un paciente en necesidad de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

35 La solicitud describe un método para inhibir la actividad JAK3 que comprende administrar el compuesto de Fórmula I o Fórmula II, en el que el compuesto presenta una CI50 de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.

La solicitud describe el método anterior, en el que el compuesto presenta una CI50 de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.

40 La solicitud describe el método anterior, en el que el compuesto presenta una CI50 de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.

45 La solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende coadministrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

50 La solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune que comprende coadministrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inmunosupresor en combinación con el compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o Fórmula II, mezclado con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La solicitud proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor o inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar trastornos inmunodeficientes. La solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

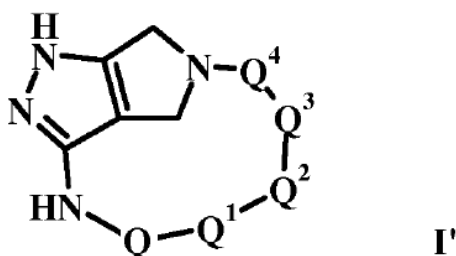
10 La solicitud proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

La solicitud describe un método para tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

15 La solicitud proporciona una descripción para tratar asma que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

La solicitud proporciona un compuesto o composición tal como se ha descrito en este documento.

20 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I'



25 en el que:

Q es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más Q';

30 Q' es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q¹ es O o C(Q¹)₂;

35 cada Q¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q² es (C(Q²))_n, N(Q²), o C(Q²)₂C(Q²)₂;

40 cada Q² es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior,

o Q² y Q³ juntos forman un anillo heterocíclico;

n es 2, 3 ó 4;

45 Q³ es O, N(Q³), C(Q³)₂, carbociclilo o heterociclilo;

cada Q³ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, o haloalcoxi inferior;

50 o ambos Q³ juntos forman un anillo carbocíclico espirocíclico o anillo heterocíclico; y Q⁴ es C(=O) o S(=O)₂;

con la condición de que cuando Q² es N(Q²), entonces Q³ no es N(Q³),

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variación de la Fórmula I', Q es piridina.

- En una variación de la Fórmula I', Q⁴ es C(=O).
- 5 En una variación de la Fórmula I', Q⁴ es C(=O) y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q⁴ es S(=O)₂.
- En una variación de la Fórmula I', Q⁴ es S(=O)₂ y Q es piridina.
- 10 En una variación de la Fórmula I', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃).
- En una variación de la Fórmula I', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃) y Q⁴ es C(=O).
- 15 En una variación de la Fórmula I', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃) y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es CH₂.
- 20 En una variación de la Fórmula I', Q¹ es CH₂ y Q⁴ es C(=O).
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es CH₂ y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es CH₂, Q⁴ es C(=O), y Q es piridina.
- 25 En una variación de la Fórmula I', Q¹ es CH₂, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).
- En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n.
- 30 En una variación de la Fórmula I', Q² es C(Q²)₂C(Q²)₂;
- En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es CH₂.
- En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n y Q es piridina.
- 35 En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n, Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n, Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- 40 En una variación de la Fórmula I', Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', n es 2.
- 45 En una variación de la Fórmula I', n es 3.
- En una variación de la Fórmula I', n es 4.
- En una variación de la Fórmula I', n es 2, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- 50 En una variación de la Fórmula I', n es 3, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- 55 En una variación de la Fórmula I', n es 4, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q⁴ es C(=O), Q¹ es CH₂, y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O.
- 60 En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O y Q es piridina.
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).
- En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).
- 65

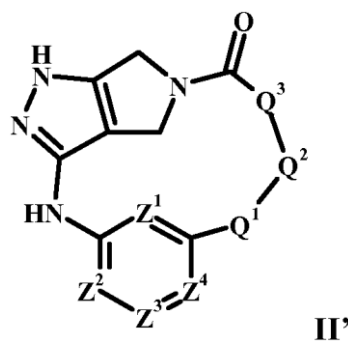
En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

5 En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, n es 2, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, n es 3, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

10 En una variación de la Fórmula I', Q¹ es O, n es 4, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q es piridina, y Q⁴ es C(=O).

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula II'



15 en el que:

cada uno de Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son independientemente C(Z') o N;

20 cada Z es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q¹ es O o C(Q¹)₂;

25 cada Q¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

Q² es (C(Q²)₂)_n, N(Q²), o C(Q²)₂C(Q²)₂;

30 cada Q² es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

o Q² y Q³ juntos forman un anillo heterocíclico;

35 n es 2, 3 o 4;

Q³ es O, N(Q³), o C(Q³)₂;

40 cada Q³ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior;

o ambos Q³ juntos forman un anillo espirocíclico; y

45 con la condición de que cuando Q² es N(Q²), entonces Q³ no es N(Q³);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

En una variación de la Fórmula II', Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.

50 En una variación de la Fórmula II', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃).

En una variación de la Fórmula II', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.

55 En una variación de la Fórmula II', Q¹ es CH₂.

ES 2 509 590 T3

- En una variación de la Fórmula II', Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- 5 En una variación de la Fórmula II', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n.
- 10 En una variación de la Fórmula II', Q² es C(Q₂)₂C(Q₂)₂;
- En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es CH₂.
- En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), y Q¹ es CH₂.
- 15 En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- En una variación de la Fórmula II', n es 2.
- 20 En una variación de la Fórmula II', n es 3.
- En una variación de la Fórmula II', n es 4.
- 25 En una variación de la Fórmula II', n es 2, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- En una variación de la Fórmula II', n es 3, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- 30 En una variación de la Fórmula II', n es 4, Q² es C(CH₂)_n, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q¹ es CH₂, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- En una variación de la Fórmula II', Q¹ es O.
- 35 En una variación de la Fórmula II', Q¹ es O y Q₂ es C(CH₂)_n.
- En una variación de la Fórmula II', Q¹ es O, Q₃ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), y Q² es C(CH₂)_n.
- 40 En una variación de la Fórmula II', Q¹ es O y Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- En una variación de la Fórmula II', Q¹ es O, Q₃ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n, y Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH.
- 45 En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n.
- En una variación de la Fórmula II', Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.
- En una variación de la Fórmula II', Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.
- 50 En una variación de la Fórmula II', Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.
- En una variación de la Fórmula II', n es 3.
- 55 En una variación de la Fórmula II', n es 4.
- En una variación de la Fórmula II', n es 3, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.
- 60 En una variación de la Fórmula II', n es 4, Z¹ es N, Z² es CH, Z³ es CH, y Z⁴ es CH, Q³ es C(CH₃)₂ o C(CH₃)(CH₂CH₃), Q² es C(CH₂)_n y Q¹ es O.
- La solicitud describe un método para tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 65

- 5 La solicitud describe el método anterior, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor o inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos inmunodeficientes.
- 10 La solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 15 La solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de células T que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 20 La solicitud describe un método para inhibir un trastorno proliferativo de células T que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 25 La solicitud describe el método anterior, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
- 30 La solicitud describe un método para tratar un trastorno proliferativo de células B que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 35 La solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune que incluye lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I, complicaciones del trasplante de órganos, xenotrasplantes, diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de la tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, enfermedad de Alzheimer y leucemia, que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 40 La solicitud describe un método para prevenir o tratar todas las formas de rechazo de órganos, que incluye rechazo agudo de aloinjerto o xenoinjerto, de trasplantes vascularizados o no vascularizados, que comprende administrar a un paciente en necesidad de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 45 La solicitud describe un método para inhibir la actividad JAK3 que comprende administrar el compuesto de Fórmula I' o Fórmula II', en el que el compuesto presenta una CI_{50} de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.
- 50 La solicitud describe el método anterior, en el que el compuesto presenta una CI_{50} de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.
- 55 La solicitud describe el método anterior, en el que el compuesto presenta una CI_{50} de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad JAK3.
- 60 La solicitud describe un método para tratar una condición inflamatoria que comprende coadministrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- 65 La solicitud describe un método para tratar un trastorno inmune que comprende coadministrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inmunosupresor en combinación con el compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I' o Fórmula II', mezclado con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- La solicitud proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor o inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar trastornos inmunodeficientes.
- La solicitud proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II' en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.
- La solicitud proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II' en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.
- La solicitud describe un método para tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.
- La solicitud describe un método para tratar asma que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I' o Fórmula II'.

Definiciones

5 La frase "un" o "una" entidad como se usa aquí se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" puede ser utilizado indistintamente en este documento.

10 La frase "como se ha definido anteriormente en este documento" se refiere a la definición más amplia para cada grupo, según lo dispuesto en el resumen de la invención o la reivindicación más amplia. En todas las otras formas de realización que se proporcionan a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no están definidos explícitamente mantienen la definición más amplia proporcionada en el resumen de la invención.

15 Tal como se utiliza en esta descripción, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprendido" y "que comprende" se han de interpretar con un significado abierto. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las frases "tienen al menos" o "incluyendo por lo menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos los pasos citados, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características citadas o componentes, pero también pueden incluir características o componentes adicionales.

Tal como se utiliza aquí, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y / o" y no en el sentido "exclusivo" de "ni / o".

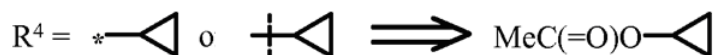
25 El término "independientemente" se usa aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier instancia sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma definición o una diferente dentro del mismo compuesto. Así, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

30 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, R', o Q) aparece más de una vez en cualquier porción o Fórmula que representa y describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y / o variables son permisibles sólo si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

35 Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace, se refieren al punto de unión de un grupo funcional u otra porción química al resto de la molécula de la que forma parte. Así, por ejemplo:

40 MeC(=O)OR^4 ,

en el que



45 Un enlace dibujado en el sistema de anillo (en oposición al conectado en un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

50 El término "opcional" o "opcionalmente" como se usa aquí significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no es necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

55 La frase "se unen para formar un sistema de anillo bicíclico" tal como se utiliza aquí, significa unirse para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde cada anillo puede estar compuesto de cualquiera de 4-7 átomos de carbono o 4-7 de carbono y heteroátomos, y pueden estar saturados o insaturados.

60 El término "aproximadamente" se utiliza aquí para significar aproximadamente, en la región de, aproximadamente, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por arriba y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20%.

65 Las definiciones que se describen en este documento pueden añadirse para formar combinaciones químicamente relevantes, como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo", "cicloalquilalquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo tras otro término, como en

"fenilalquilo," o "hidroxialquilo," esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y esto incluye bencilo, feniletilo, y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino.

5 "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxiopropilo, y así sucesivamente. En consecuencia, tal como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo definidos a continuación. El término -(ar)alquilo se refiere tanto a un alquilo sustituido o un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere tanto a un grupo arilo o heteroarilo.

10 Los compuestos de fórmula I pueden presentar tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros existen generalmente en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual por lo general producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio es dependiente de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como acetaldehído, la forma ceto predomina mientras que; en fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros ceto / enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(OH)=CH-$), amida / ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(OH)=N$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente comunes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

15 Los términos científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en este documento a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Obras de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Cualquier material y / o métodos adecuados conocidos por los expertos pueden ser utilizados en la realización de la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Materiales, reactivos y similares a los que se hacen referencia en la siguiente descripción y ejemplos son obtenibles a partir de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

20 El término "acilo" como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en el que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define aquí. El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $C(=O)R$ en el que R es alquilo como se define aquí. El término acilo C_{1-6} se refiere a un grupo $-C(=O)R$ que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" como se usa en este documento significa un grupo de fórmula $C(=O)R$ en el que R es un grupo arilo; el término "benzoílo" como se usa en el presente documento indica un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.

25 El término "alquilo" como se utiliza aquí denota un residuo hidrocarburo monovalente saturado, de cadena ramificada o sin ramificar, que contiene 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un residuo hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} " como se usa aquí se refiere a un compuesto alquilo de 1 a 10 carbonos. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo inferior que incluye metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

30 Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo tras otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" denota el radical $R'R''-$, en donde R' es un radical fenilo, y R'' es un radical alquilenilo como se define aquí con el entendimiento de que el punto de unión de la porción fenilalquilo estará en el radical alquilenilo. Ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo", "alquilarilo", o "aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto que R' es un radical arilo. Los términos "heteroaril alquilo" o "heteroarilalquilo" se interpretan de manera similar, excepto que R' es opcionalmente un radical arilo o heteroarilo.

35 El término "haloalquilo" como se utiliza aquí denota un grupo alquilo de cadena ramificada o no ramificada como se ha definido anteriormente en donde 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno. El término "haloalquilo inferior" denota un residuo de hidrocarburos de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno. Ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-iodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triiodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-iodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

40 El término "alquilenilo" tal como se utiliza aquí denota un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical de 2 a 10 átomos de carbono hidrocarburo divalente saturado ramificado (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique lo contrario. Excepto en el caso de metileno, las valencias abiertas de un grupo alquilenilo no están unidos al mismo átomo. Ejemplos de radicales

alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

5 El término "alcoxi" como se usa en este documento significa un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" como se utiliza aquí denota un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C₁₋₁₀" como se usa aquí, se refiere a un -O-alquilo en el que el alquilo es C₁₋₁₀.

10 El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza aquí denota un radical alquilo tal como se ha definido aquí en el que uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes están reemplazados por grupos hidroxilo.

15 El término "cicloalquilo" como se usa aquí, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "cicloalquilo C₃₋₇" como se usa aquí, se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "halógeno" o "halo" como se usa aquí, significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

20 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se utiliza aquí significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tienen al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos de N, O, o S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono, entendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo estará sobre un anillo aromático. Como es bien sabido por los expertos en la materia, los anillos heteroarilo poseen menos carácter aromático que sus homólogos de carbono. Así, para el propósito de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita cierto grado de carácter aromático. Ejemplos de porciones heteroarilo incluye heterociclos aromáticos monocíclicos que poseen de 5 a 6 átomos en el anillo y 1 a 3 heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolona que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Ejemplos de porciones bicíclicas incluye, pero no se limita a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Las porciones bicíclicas pueden sustituirse opcionalmente en cualquier anillo; no obstante el punto de unión está sobre el anillo que contiene un heteroátomo.

35 El término "heterocicloalquilo", "heterocicliilo" o "heterociclo" tal como se utiliza aquí denota un radical monovalente saturado cíclico, que consiste en uno o más anillos, preferiblemente uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorporan uno o más átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos en el anillo (escogidos entre N, O o S(=O)₀₋₂), en el que el punto de unión puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, y que puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más, preferiblemente uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, quinclidinilo e imidazolinilo.

50 La frase "rechazo de órganos" incluye rechazo agudo de aloinjerto o xenoinjerto y rechazo crónico de aloinjerto o xenoinjerto cuando se habla de trasplantes vascularizados y/o no vascularizados (por ejemplo, médula ósea, células de islotes pancreáticos).

55 Las abreviaturas comúnmente utilizadas incluye: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), terc-butoxicarbonilo (Boc), di-terc-butilo pirocarbonato o boc anhídrido (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Numero de registro de resúmenes químicos (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenediacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-iso-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-iso-butiraluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), dietil éter (Et₂O), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), iso-propanol (IPA), litio hexametil disilazano (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masa

(EM), metil t-butil éter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorpolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (ta o TA), trimetilsilanil-etoximetilo (SEM), terc-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidine 1-oxil (TEMPO), triflate o CF₃SO₂⁻ (Tf), trifluoroacetic acid (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂⁻ o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (terc-) y neo poseen su significado normal cuando se utilizan con una porción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

Ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se proporcionan en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que vienen a continuación se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más claramente y practicar la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino tan solo como ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en el sistema computerizado AUTONOMTM v.4.0, de Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura descrita y un nombre dado a la estructura, la estructura ilustrada tiene más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o ralladas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de esta.

La tabla I describe ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

TABLA I.	
Compuesto	Estructura
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

<p>I-5</p>	
<p>I-6</p>	
<p>I-7</p>	
<p>I-8</p>	
<p>I-9</p>	
<p>I-10</p>	
<p>I-11</p>	
<p>I-12</p>	

I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación y transportadores para la administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración incluyendo administración continua (goteo intravenoso), parenteral, tópica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y administración de supositorios, entre otras vías de administración. La manera preferida de administración es generalmente la oral utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con uno o más excipientes convencionales, transportadores, o diluyentes, puede colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en proporción al intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo o compuestos (p/p). El término "forma de dosificación" o "preparación" pretende incluir tanto las formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y

un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana en la dosis y en los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos pero generalmente se administrarán mezclados con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, diluyentes o transportadores seleccionados respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que estaba ausente en la forma no salina, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa un sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4 hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para la administración oral incluyen formulación líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y / o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por

aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base aceitosa o acuosa con la adición de agentes espesantes y / o gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base aceitosa o acuosa y también contendrán en general uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas en forma
10 de rombo que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

20 Los Compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además de los ingredientes activos, vehículos tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma de dosis única o multidosis. En el caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba pulverizadora atomizadora dosificada.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo,
35 dichlorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono o de otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como la celulosa o hidroxipropilmetil polivinilpirrolidina (PVP). El
40 vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes de ampollas en los que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

45 Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración sostenida o controlada del ingrediente activo. por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar
50 con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

55 Las formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19^a edición, Easton, Pennsylvania. Un científico de formulación experto puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometer su
60 actividad terapéutica. La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede conseguir fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidos dentro de la experiencia ordinaria en la técnica. También es conocido dentro de la experiencia ordinaria de la técnica modificar la ruta de administración y régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para proporcionar el
65 máximo efecto beneficioso en los pacientes.

Experimental:

Preparación de 1-1:

5 A una mezcla de 139,6 g (1 mol) de éster de etilo glicina HCl y 131,76 ml (2 moles) de acrilonitrilo en 80 ml de agua en un baño de hielo, se trató gota a gota con una solución de 516,11 g (1 mol) de KOH en 200 ml de agua. Después de completar la adición, se continuó agitando a temperatura del baño de hielo durante dos horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 con solución 1 N de NaOH y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 140 g de 1-1 como un aceite de color amarillo claro.

Preparación de 1-2:

15 Una solución de 279 g (1,786 moles) de 1-1 y 498 ml (3,572 moles) de trietilamina en unos 1000 ml de CH₂Cl₂ se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Para esta reacción, se añadieron lentamente 253 ml (1,80 mol) de cloroformiato de bencilo mientras se agita utilizando un agitador mecánico. La adición duró 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de 2 horas a temperatura del baño de hielo, después se diluyó con agua fría. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de ácido cítrico diluido, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 493 g (95%) de 1-2 como un aceite de color ámbar.

Preparación de 1-3:

25 A una solución de 174,2 g (0,6 moles) de 1-2 en 1000 ml de THF se añadieron 28,8 g (0,72 moles) de NaH al 60% en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo amarillo se disolvió en 300 ml de agua con hielo y luego se ajustó el pH a 3 con solución de ácido cítrico acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4X). La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó al vacío para dar 145,08 g (99%) de 1-3 como un aceite de color amarillo claro.

Preparación de 1-4:

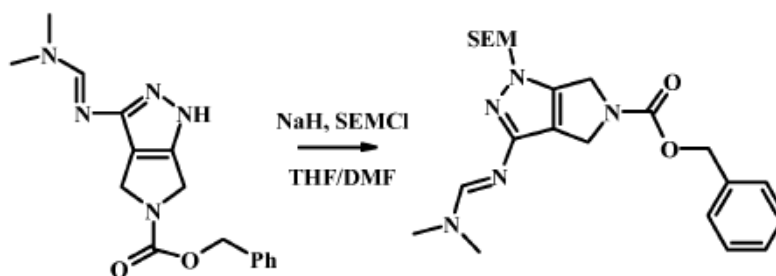
35 Una mezcla que contiene 25,22 g (0,1044 moles) de 1-3 y 22,76 g (0,217 mol) de diclorhidrato de hidrazina en 1000 ml de EtOH se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanquecino que se disolvió en agua fría y luego se basificó con solución de carbonato de sodio acuoso saturado. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó varias veces con agua y se secó al aire, después se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc frío. El sólido se secó al vacío para proporcionar 20,94 g (78,5%) de 1-4 como un sólido blanco apagado.

Preparación de 1-5:

45 Una mezcla que contiene 51,66 g (0,200 moles) de 1-4 y 95,33 g (0,800 moles) de N, N-dimetilformamida dimetil acetal en 600 ml de tolueno se calentó a 50-60 °C durante 1 h, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un sólido cremoso de color naranja claro que se agitó en 1:1 EtOAc:hexanos. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 40,74 g (65%) de 1-5 como un sólido de color rosa.

Preparación de 1-6:

50 Preparación de 3-(dimetilamino-metilenamino)-1-(2-trimetilsilanil-ethoximetil)-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c] pirazol-5-carboxilato de bencilo

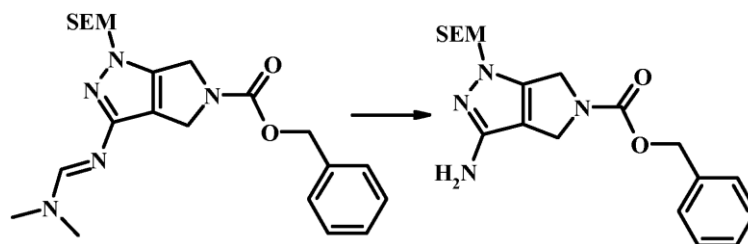


55

5 A una solución de 3-amino-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de bencilo 1-5 (15,38 g, 49,1 mmol) en THF / DMF (proporción 2:1, 67 ml total) se añadió 2,36 g a 0 °C hidruro de sodio (98,2 mmol, 3,928 g de NaH dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de la adición de (2-cloromethoxietil)-trimetilsilano (11,26 mL, 10,64 g, 63,8 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida en columna (15 → 85% de EtOAc / hexanos durante 30 minutos). El producto deseado 1-6 se aisló como un aceite marrón, 17,5 g, rendimiento del 80%. 1H-RMN (300 MHz, CDC13): 7,62 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 5,46 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 0,98 (m, 2H), 0,0 ppm (s, 9H). EM (E / I): 444 (M + H).

Preparación de 1-7:

15 Paso 1:



Procedimiento I

20 A una solución de 3-(dimetilamino-metilenamino)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,6-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5-carboxilato de bencilo en 250 mL de etanol se añadieron 6,78 mL de ácido acético (7,11 g) y 15,31 mL de hidrato de hidrazina (15,8 g). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía rápida en columna (15 → 80% EtOAc/ hexanos a lo largo de 30 minutos). El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (5,73 g, rendimiento del 37%).

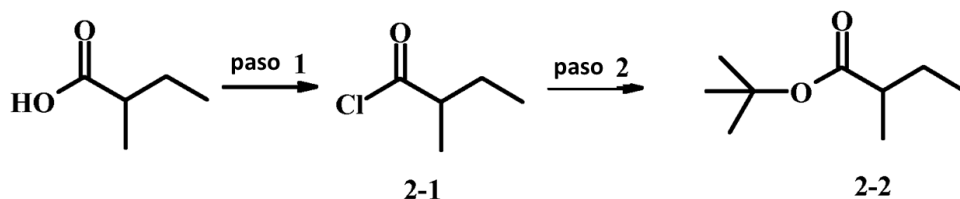
Procedimiento II

30 A una solución de 3-Amino-4,6-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5-carboxilato de bencilo (16,7 g, 64,66 mmol) en 170 mL de THF anhidro se añadieron 1,86 g de hidruro sódico (77,6 mmol, 3,10 g de una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 20 minutos a esta temperatura antes de la adición de 13,7 mL de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (77,6 mmol, 12,9 g). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto de reacción bruto se purificó mediante una cromatografía rápida en columna (10 → 70% EtOAc/ hexanos a lo largo de 35 minutos). El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (10,18 g, rendimiento del 41%). 1H-NMR (CDC13, 500 MHz): 7,3-7,45 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (d, J=3,75, 2H), 4,46 (d, J=16,2Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (d, J=22,9Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 1,26 (br s, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,0 ppm (s, 9H). 13C RMN (CDC13, 126 MHz): 156,5, 154,5, 140,3, 138,2, 130,0, 129,4, 129,3, 104,0, 67,9, 47,3, 46,4, 31,1, 19,2, 1,4, 0,0 ppm. MP = 110-115°C. IR (KBr): 3421, 2952, 2878, 1708, 1646, 1532, 1450, 1405, 1352, 1302, 1248, 1174, 1106, 1030, 860, 836, 760, 698, 615 cm⁻¹. EM (E/I): 389 (M+H). Análisis elemental: Calculado C 58,73%, H 7,26%, N 14,42% Determinado C 58,84%, H 7,07%, N 14,09%.

45 Paso 2:

Una suspensión del producto del paso 1 (0,3 g, 0,77 mmol), paladio al 10% sobre carbono (0,3 g) en EtOH (50 mL) se evacuó y se rellenó con hidrógeno tres veces. Tras su agitación a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Solka Floc. La pasta de filtración se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,155 g del producto deseado 1-7 como un polvo blanco. La trituración con una mezcla de CH₂Cl₂/ hexano proporcionó una muestra analítica pura. ¹H RMN (CDCl₃, 500 Hz): 5,29 (s, 2H), 3,91 (d, J = 15 Hz, 4H), 3,82-7,75 (br, 2H), 3,59 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,63-2,57 (br, 1H), 0,94 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0 (s, 9H); 13C RMN (CDCl₃, 125 Hz): 160,9, 139,7, 108,9, 78,1, 67,3, 46,5, 45,5, 19,2, 1,4; EM calculado para C₁₁H₂₃N₄O_{Si} [M+H]⁺: 255. Encontrado, 255. EA calculado para C₁₁H₂₃N₄O_{Si}: C, 51,93; H, 8,72; N, 22,02. Encontrado: C, 50,70; H, 8,40; N, 21,19. IR (KBr): 3333, 3169, 2953, 2919, 2868, 1645, 1609, 1521, 1384, 1249, 1182, 1073, 996, 919, 861, 836, 758, 692 cm⁻¹.

Esquema 2



5 Paso 1:

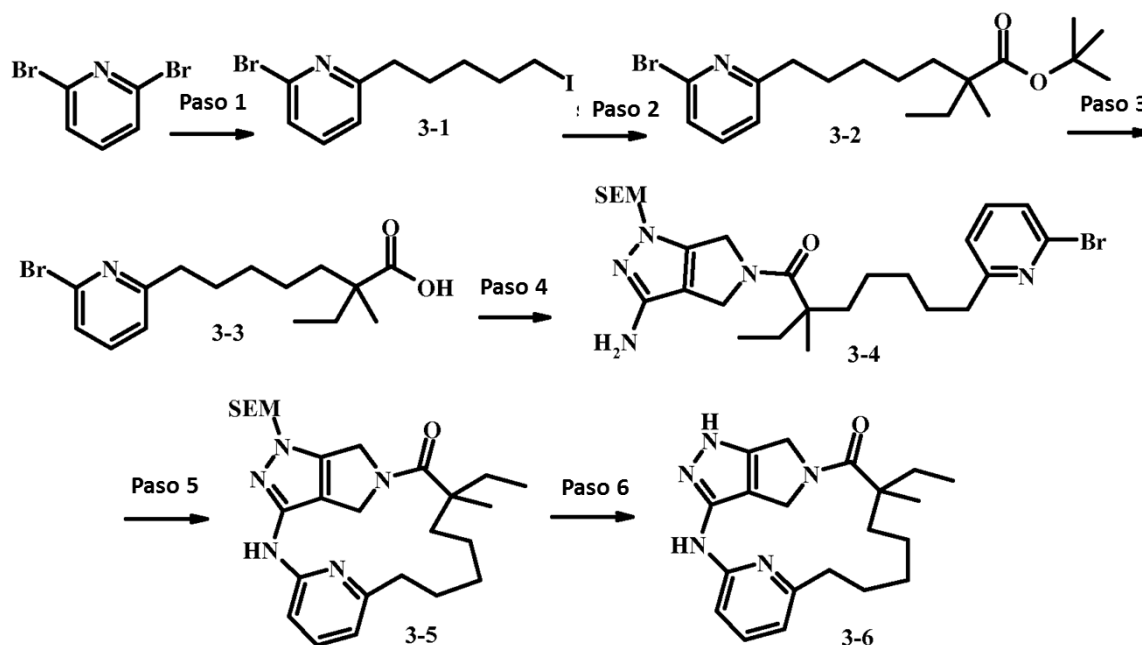
10 A una solución de ácido 2-metil-butírico (40 g, 392 mmol) y DMF (2 gotas, ~0,1 mL) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0 °C se añadieron cloruro de oxalilo (54,7 mL, 627 mmol, 1,6 equiv.) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida con un evaporador rotacional (temperatura del baño < 20°C). Se añadió CH_2Cl_2 seco y se evaporó. El proceso se repitió tres veces para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El cloruro ácido 2-1 deseado se recogió como un aceite amarillo (38 g) en la protuberancia de la trampa tras aumentar la temperatura del baño a ~40 °C. El producto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

15 Paso 2:

20 A una solución de t-butilalcohol (40,7 g, 549 mmol), Et_3N (70 mL, 505 mmol), y DMAP (0,366 mL, 3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 mL) a 0 °C se añadieron cloruro de 2-metil-butirilo (38 g del paso 1). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción turbia se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se diluyó con Et_2O y se lavó con HCl 0,1 N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se destiló a ~100 °C de temperatura del baño bajo vacío débil casero dos veces para proporcionar el 2-metil-butirato de terc-butilo 2-2 deseado como un aceite claro (42 g, ~85% pureza mediante análisis de $^1\text{H NMR}$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 Hz): 2,28-2,20 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 7,0$ hz, 3H), 0,9 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

25

Esquema 3



30 Paso 1:

35 A una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 5,4 mL, 13,4 mmol) en THF (30 mL) a -78 °C se añadió 2,6-dibromopiridina (3,18 g, 13,4 mmol) en THF (20 mL) gota a gota. Tras completarse la adición, la solución verde oscura resultante se agitó durante 15 min. adicionales. La solución se canuló a una solución de 1,5-diiodopentano (5 mL, 10,9 g, 33,6 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Tras su agitación a temperatura ambiente durante 40 min., la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna con EtOAc en hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 20 min.) para proporcionar el

producto deseado 3-1 como un aceite amarillo claro (3,18 g, rendimiento del 67%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,90-1,69 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 164,0, 142,0, 139,0, 125,7, 121,9, 38,1, 33,6, 30,5, 29,0, 7,3. EM calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrIN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355,9. Encontrado, 356,0. IR (KBr): 2930, 2855, 1581, 1553, 1435, 1404, 1224, 1198, 1163, 1127, 984, 858, 785, 759, 738, 674, 665 cm^{-1} .

Paso 2:

A una solución de diisopropilamina (1,58 mL, 11,2 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 4,1 mL, 10,2 mmol). La acetona-hielo seco se eliminó tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. y luego se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 2-metil-butirato de terc-butilo (1,6 g, asumiendo una pureza del 100%, 10,2 mmol) en THF (5 mL) se añadió a la solución de LDA preparada anteriormente gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Durante los cuales el contenido se volvió anaranjado-rojo. Se añadió una solución de 3-1 (1,2 g, 3,4 mmol) en THF (4 mL + 1 mL enjuague). Tras su agitación a -78 °C durante 30 min, la reacción se detuvo con una solución de NH_4Cl saturado acuoso. El contenido se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1/1 NaHCO_3 saturado acuoso/ salmuera, y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El análisis CL-EM del residuo indicó una mezcla 1/1 de 3-1/producto deseado 3-2. El mismo procedimiento se repitió con la mezcla 1/1 obtenida anteriormente con la excepción de que se añadió HMPA (3,4 mmol, 0,59 mL) 5 min. tras la adición de 2-metil-butirato de terc-butilo. La purificación con una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 20 min.) seguido de CCF preparativo con EtOAc al 3% en hexano proporcionó 0,63 g del producto deseado 3-2 (rendimiento del 48%) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,47-1,29 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 176,7, 164,1, 141,5, 138,5, 125,1, 121,4, 79,5, 46,5, 39,0, 38,0, 32,1, 29,9, 29,6, 28,0, 24,4, 20,4, 8,8. EM calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383. Encontrado: 384. IR (puro); 2972, 2936, 2858, 1719, 1582, 1554, 1457, 1435, 1404, 1391, 1381, 1366, 1247, 1146, 984, 852, 786, 675 cm^{-1} .

Paso 3:

Una solución de compuesto 3-2 (0,6 g, 1,6 mmol) en hexafluoroisopropanol (6 mL) bajo Ar se calentó en un microondas a 155 °C durante 1,5 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación. EM calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330. Encontrado: 330.

Paso 4:

A una mezcla del ácido 3-3 preparado anteriormente, amina 1-7 (0,457 g, 1,8 mmol), EDCI (0,422 g, 2,2 mmol) y hidrato de HOBt (0,298 g, 2,2 mmol) bajo Ar se añadieron CH_2Cl_2 y $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con NaHCO_3 saturado acuoso, y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna con EtOAc en hexano (gradiente del 30% al 100% a lo largo de 30 min.) para proporcionar el producto deseado 3-4 como un aceite espeso (0,21 g, rendimiento del 62% a lo largo de dos pasos).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,63-4,45 (br, 4H), 3,89 (br s, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,89-1,63 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 0,96-0,85 (m, 5H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 177,0, 165,4, 155,5, 142,8, 140,5, 139,9, 125,5, 122,8, 102,6, 67,5, 48,6, 48,4, 47,9, 40,0, 39,3, 32,7, 31,2, 30,9, 25,8, 24,4, 19,2, 10,4, 0.

Paso 5:

Una mezcla de 1-[3-amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]pirazol-5-il]-7-(6-bromo-piridin-2-il)-2-etil-2-metil-heptan-1-ona (0,20 g, 0,36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,050 g, 0,054 mmol, 15 %mol), XANTPHOS (0,63 g, 0,11 mmol, 30 %mol), y terc-butóxido sódico (0,048 g, 0,50 mmol, 1,4 equiv.) en un recipiente seco se evacuó y se llenó con argón tres veces. Se añadió tolueno recién desgasificado (100 mL) a la mezcla mediante una canula. La reacción se calentó a 105 °C durante 5 h. Tras su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el contenido se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna con EtOAc en hexano (gradiente del 30% al 100% a lo largo de 30 min.) para proporcionar el producto deseado 3-5 como un sólido amarillo (0,134 g, rendimiento del 77% a lo largo de dos pasos). PF: $128-130$ °C; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,44 (dd, $J = 7,2$, 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,05-1,30 (m, 10H), 1,23 (s, 3H), 1,03-0,83 (m, 5H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,4, 162,8, 154,0, 153,5, 139,7, 134,3, 115,7, 112,0, 108,1, 79,5, 78,5, 67,8, 50,5, 49,5, 48,6, 38,5, 33,9, 29,1, 28,7, 24,7, 23,0, 19,2, 10,2, 0; IR (puro): 3420, 3283, 2927, 2871, 1600, 1581, 1539, 1452, 1384, 1291, 1247, 1221,

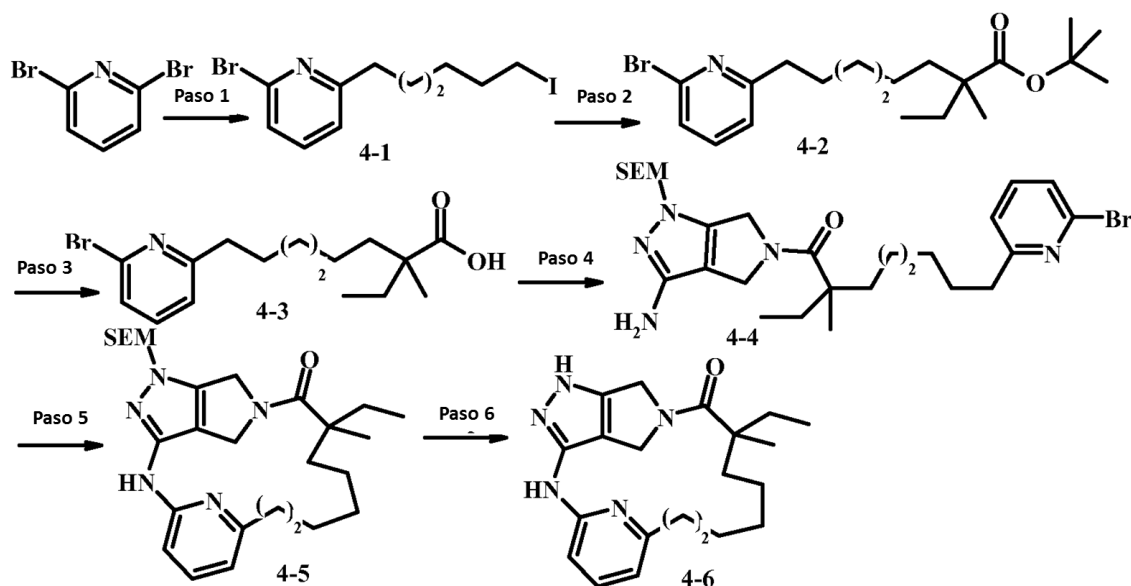
1071, 1016, 944, 861, 836, 802, 778, 757 cm^{-1} ; EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484,3102. Encontrado: 484,3092.

Paso 6:

5 A una solución de compuesto 3-5 en CH_2Cl_2 (1,5 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se bloqueó con NaHCO_3 helado saturado. La mezcla se basificó hasta alrededor de pH 9 con K_2HPO_4 sólido y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante CCF preparativo con MeOH al 4% en CH_2Cl_2 para proporcionar el producto deseado 3-6 como un polvo blanquecino (0,060 g, rendimiento del 68%).

10 PF: 282-284 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 Hz): 11,68 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 1,8, 11,7 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 1,8, 11,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 1H), 2,01-1,32 (m, 10H), 1,13 (s, 3H), 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 174,6, 159,9, 155,0, 151,7, 142,4, 141,2, 137,7, 112,0, 106,7, 49,0, 47,0, 46,3, 36,6, 36,4, 31,7, 27,4, 26,7, 23,1, 21,2, 8,7; EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354,2288. Encontrado: 354,2285; IR (KBr): 3298, 2922, 2865, 1609, 1531, 1490, 1456, 1384, 1304, 1197, 1153, 1090, 802, 769, 716, 635 cm^{-1} .

20 Esquema 4



Paso 1:

25 Seguir el paso 1 del esquema 3 con la excepción de reemplazar 1,5-diyodopentano con 1,6-diyodohexano. El compuesto 4-1 (4 g, rendimiento del 65%) se obtuvo como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,7, 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 0,7, 7,2 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,48-1,30 (m, 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 163,9, 141,5, 138,5, 125,2, 121,4, 37,8, 33,3, 30,2, 29,4, 28,1, 7,0; EM calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrIN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368. Encontrado: 368; IR (KBr): 2928, 2854, 1581, 1552, 1434, 1404, 1350, 1192, 1161, 1126, 984, 858, 785, 736, 674, 664 cm^{-1} .

Paso 2:

35 Seguir el paso 2 del esquema 3. El compuesto 4-2 (0,36 g, rendimiento del 22%) se obtuvo como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 0,6, 7,6 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 176,8, 164,2, 141,5, 138,5, 125,2, 121,4, 79,6, 46,6, 39,2, 38,0, 32,2, 30,0, 29,7, 29,2, 28,1, 24,5, 20,5, 8,9; EM calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398. Encontrado: 398; IR (puro): 2971, 2934, 2857, 1720, 1582, 1554, 1458, 1435, 1404, 1391, 1381, 1366, 1344, 1247, 1147, 984, 852, 787, 675, 664 cm^{-1} .

Paso 3:

45 Seguir el paso 3 del esquema 3. El producto bruto 4-3 se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación. EM calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342. Encontrado: 342.

Paso 4:

5 Seguir el paso 4 del esquema 3. El compuesto 4-4 se obtuvo como un aceite amarillo pálido (0,226 g, 46% a lo largo de dos pasos). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65-4,47 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,49-1,10 (m, 10H), 0,93 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 177,1, 165,6, 142,9, 140,3, 140,0, 126,6, 122,9, 104,3, 102,5, 67,6, 49,2, 48,7, 48,4, 47,9, 47,2, 40,1, 39,4, 32,7, 31,5, 31,1, 30,5, 26,0, 24,4, 19,2, 10,4, 0; EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{Si}$: 578,2520. Encontrado: 578,2509; IR (puro): 2253, 1383, 909, 738, 650 cm^{-1} .

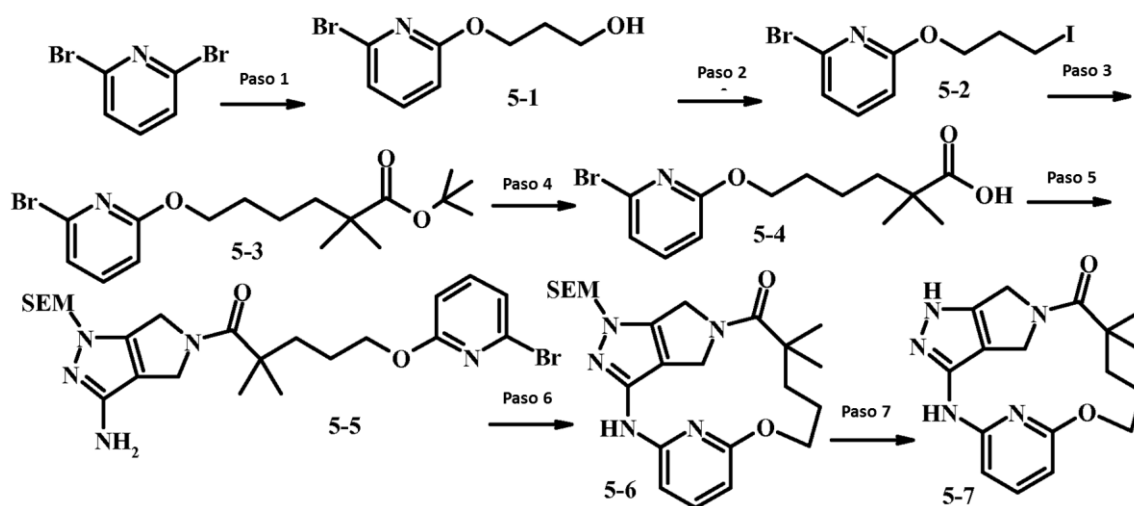
Paso 5:

15 Seguir el paso 5 del esquema 3. El compuesto 4-5 se obtuvo como un polvo amarillo (0,1 g, rendimiento del 53%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,47 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 0,9, 15,8 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 5H), 1,42-1,22 (m, 6H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 177,2, 162,6, 155,0, 153,6, 139,6, 134,5, 117,2, 111,9, 109,0, 79,1, 67,9, 49,6, 48,9, 48,3, 40,1, 38,6, 32,5, 29,1, 28,4, 27,9, 24,6, 22,0, 19,3, 10,3, 0; IR (puro): 2253, 908, 735, 650 cm^{-1} .

Paso 6:

25 Seguir el paso 6 del esquema 3. El compuesto 4-6 se obtuvo como un polvo blanquecino (40 mg, rendimiento del 57%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 Hz): 122,2-12,0 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,60-6,49 (m, 2H), 4,82-4,35 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,54-1,38 (m, 9H), 1,23-1,16 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 Hz): 174,3, 159,4, 155,7, 154,9, 151,5, 141,9, 141,2, 137,5, 133,3, 113,5, 112,9, 112,1, 108,7, 107,3, 48,6, 47,1, 46,1, 37,9, 36,5, 30,4, 26,9, 26,4, 26,1, 23,1, 20,2, 8,8; EM calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368. Encontrado: 368; IR (KBr): 3260, 2935, 1597, 1534, 1505, 1458, 1395, 1300, 1218, 1195, 1158, 1110, 1061, 858, 787, 716 cm^{-1} .

Esquema 5



35

Paso 1:

40 A una solución de 1,5-dibromopiridina (4,27 g, 18 mmol) y 1,3-propanodiol (6,5 mL, 90 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 1,08 g, 27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se bloqueó con salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /hidróxido de amonio acuoso al 28% (60:10:1) en CH_2Cl_2 (gradiente del 10% al 70% a lo largo de 30 min.) para proporcionar 2,5 g del producto deseado 5-1 (rendimiento del 60%) como un aceite. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 163,6, 140,6, 138,3, 120,3, 109,5, 63,8, 59,2, 32,1; EA calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: C, 41,4; H, 4,34; N, 6,04. Encontrado: C, 41,18; H, 4,26; N, 6,01. IR (puro): 3355, 2957, 2888, 1587, 1554, 1466, 1439, 1404, 1382, 1298, 1259, 1157, 1128, 1071, 1052, 1014, 982, 950, 878, 786 cm^{-1} .

45

Paso 2:

5 A una solución de compuesto 5-1 (3,7 g, 15,9 mmol) y PPh_3 (3,75 g, 14,3 mmol) en DMF anhidro (40 mL) a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (4,29 g, 19,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el DMF (~30 mL) bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente de 0% al 5% a lo largo de 30 min.) para proporcionar 0,93 g del producto deseado 5-2 como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 Hz): 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 161,1, 138,4, 136,5, 118,4, 107,4, 64,1, 63,2, 30,7; EMAR calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrINO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341,8985. Encontrado: 341,8980. IR (puro): 2961, 1587, 1555, 1439, 1404, 1372, 1299, 1260, 1181, 1156, 1125, 1077, 1011, 982, 926, 884, 845, 809, 786, 735 cm^{-1} .

15 Paso 3:

20 A una solución de diisopropilamina (1,24 mL, 8,8 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 3,2 mL, 8 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. El baño de acetona-hielo seco se retiró. La agitación se continuó durante 10 min. La solución amarilla pálida de LDA resultante se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de isobutirato de t-butilo (1,15 g, 8 mmol) en THF (4 mL + 1 mL enjuague) mediante una jeringa gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Antes de añadir HMPA puro (0,61 mL, 3,5 mmol). Tras su agitación durante otros 5 min., se añadió el compuesto 5-2 en THF (4 mL + 1 mL enjuague). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. adicionales y luego se bloqueó con NH_4Cl saturado acuoso. El contenido se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 5% a lo largo de 30 min.) para proporcionar 0,79 g de 5-3 como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77-1,48 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,0, 163,6, 140,3, 138,6, 120,0, 109,5, 79,8, 67,1, 42,4, 37,0, 28,0, 25,2, 24,6; EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,1012. Encontrado: 358,1007; IR (puro): 2975, 1721, 1588, 1554, 1441, 1367, 1297, 1258, 1143, 1071, 1035, 1009, 981, 851, 787 cm^{-1} .

Paso 4:

35 Una solución de compuesto 5-3 (0,79 g, 2,2 mmol) en hexafluoroisopropanol (12 mL) se calentó a 150 °C en un microondas durante 2,5 h. Tras su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto 5-4, que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación. EM calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302. Encontrado: 302.

40 Paso 5:

45 A una mezcla de ácido 5-4 (bruto, del paso 4), amina 1-7 (0,744 g, 2,36 mmol), clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 0,529 g, 2,76 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Aldrich, 0,373 g, 2,76 mmol) se añadió CH_2Cl_2 (10 mL), seguido de diisopropilamina (2,1 mL, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 20% al 100% a lo largo de 30 min.) para proporcionar el producto deseado 5-5 como un polvo blanco (0,5 g). PF: 133-135 °C; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,32 (s, 6H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,4, 164,8, 141,7, 140,5, 139,9, 121,5, 110,8, 78,6, 68,3, 67,6, 48,3, 44,1, 37,7, 27,5, 26,0, 19,2, 0; EMAR calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 538. Encontrado: 538; IR(KBr): 3428, 3319, 2956, 1651, 1593, 1554, 1527, 1441, 1403, 1382, 1363, 1301, 1249, 1161, 1071, 1018, 881, 859, 836, 778 cm^{-1} .

Paso 6:

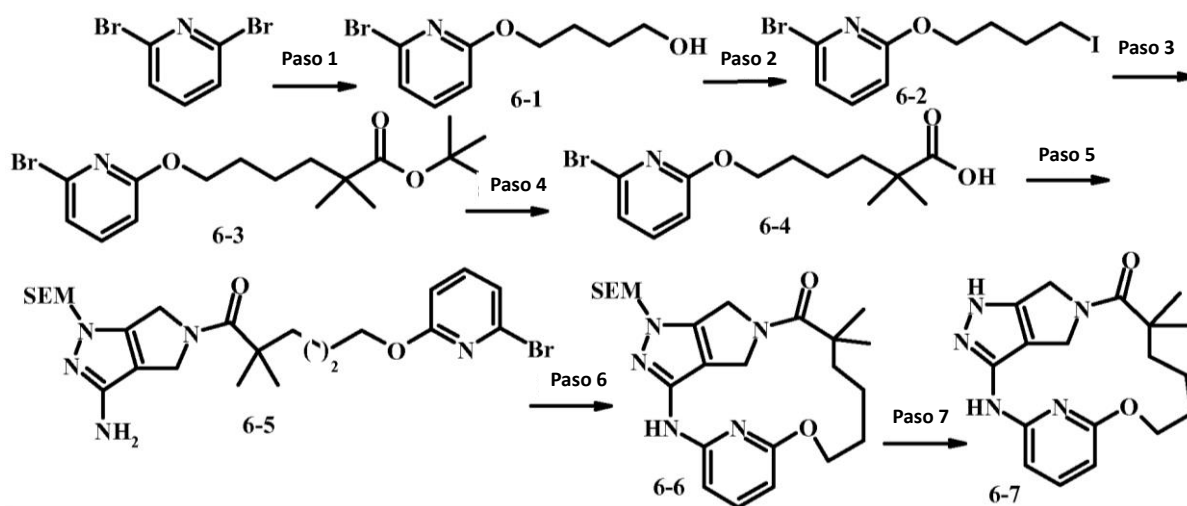
55 A una mezcla de compuesto 5-5 (0,138 g, 0,23 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,042 g, 0,046 mmol), XANTPHOS (0,053 g, 0,092 mmol) y t-butoxido sódico (0,033 g, 0,35 mmol) bajo Ar se añadió tolueno recién desgasificado mediante una cánula. Tras la canulación, la mezcla se evacuó bajo vacío elevado y luego se rellenó con Ar. El proceso se repitió dos veces. La reacción se calentó a 105 °C bajo Ar durante 2,5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El contenido se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (80%) para proporcionar el producto deseado 5-6 como un polvo amarillo (0,065 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,26 (dd, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,4, 165,8, 156,0, 154,8, 140,1, 134,8, 114,8, 104,2, 103,5, 79,0, 68,1, 67,8, 48,5, 47,6, 43,7, 36,7, 29,5, 26,2,

19,3, 0; EMAR calculado para $C_{23}H_{36}N_5O_3Si$ $[M+H]^+$: 458,2582. Encontrado: 458,2570. IR (puro): 3422, 2952, 1606, 1522, 1473, 1448, 1428, 1384, 1364, 1299, 1248, 1223, 1164, 1079, 1022, 859, 835, 788, 730, 693 cm^{-1} .

Paso 7:

5 A una solución de compuesto 5-6 (40 mg) en CH_2Cl_2 (1 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (1 mL). Tras su agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en ~ 150 mL de una solución helada de $NaHCO_3$ saturado. El pH de la capa acuosa se ajustó a > 9 con K_2HPO_4 . La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante CCF preparativo con una mezcla de $CH_2Cl_2/MeOH/$ hidróxido de amonio al 28% acuoso (60:10:1) y CH_2Cl_2 (2:3 proporción en volumen) para proporcionar el producto deseado 5-7 (7 mg, pureza >98% basada en la absorción en el rango de 190-400 nM mediante un análisis CL/EM en una columna agilent SB- C18 2,1x35 mm). 1H RMN (DMSO- d_6 con TFA vapor, 500 Hz): 9,45 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,17 (s, 6H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 125 Hz): 17,0, 163,5, 154,0, 149,5, 140,3, 137,2, 111,9, 102,1, 100,0, 65,6, 46,8, 45,2, 41,6, 34,7, 27,9, 24,3; EMAR calculado para $C_{17}H_{22}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 328,1768. Encontrado: 328,1773.

Esquema 6



Paso 1:

25 Seguir el paso 1 del esquema 5 con la excepción de reemplazar 1,3-propanodiol con 1,4-butanodiol, rendimiento del 81%. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 Hz): 7,40 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,77-1,48 (m, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 Hz): 163,5, 140,4, 138,6, 120,2, 109,5, 66,5, 62,6, 29,3, 25,3; EA calculado para $C_9H_{12}BrNO_2$: C, 43,92; H, 4,91; N, 5,69. Encontrado: 43,48; H, 4,78; N, 5,65; IR (puro): 3350, 2949, 2874, 1587, 1554, 1466, 1440, 1404, 1382, 1298, 1259, 1157, 1127, 1070, 1042, 1007, 982, 959, 786, 674 cm^{-1} .

Paso 2:

35 A una solución de compuesto 6-1 (2,6 g, 10,6 mmol) y Ph_3P (2,5 g, 9,5 mmol) en DMF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente se añadió N-yodosuccinimida (3,2 g, 13,7 mmol) en cinco porciones a lo largo de 45 min. Tras completarse la adición, la reacción se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente en la oscuridad. El contenido se diluyó con una mezcla 5/1 de salmuera/ Na_2SO_3 saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 30 min.) para proporcionar el producto deseado 6-2 como un aceite rosado (2,2 g, rendimiento del 59%). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 Hz): 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 Hz): 163,3, 140,4, 138,5, 120,2, 109,4, 65,6, 30,2, 29,8, 6,3; EM calculado para $C_9H_{12}BrINO$ $[M+H]^+$: 356. Encontrado: 356; IR (puro): 2953, 1588, 1554, 1465, 1440, 1403, 1378, 1296, 1259, 1223, 1155, 1126, 1071, 1011, 981, 943, 878, 785, 724, 674 cm^{-1} .

Paso 3:

Seguir el paso 3 del esquema 5. Partiendo de 2,1 g del yoduro 6-2, 2,65 g de compuesto 6-3 (~ 80% pureza mediante análisis ^1H RMN) se obtuvo tras una CCF preparativo con EtOAc/ hexano (1,5%). El 6-3 impuro se utilizó en el paso 4 sin posterior purificación. EM calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372. Encontrado: 372.

5 Paso 4:

Seguir el paso 4 del esquema 5. EM calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316. Encontrado: 316.

Paso 5:

10 Seguir el paso 5 del esquema 5. Partiendo de 0,744 g de 6-4, se obtuvieron 0,3 g de 6-5 como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 Hz): 7,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70-4,48 (brn, 5H), 4,26 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 Hz): 177,7, 164,9, 141,7, 139,9, 121,4, 110,8, 78,6, 67,8, 67,6, 66,7, 44,3, 41,2, 30,7, 27,5, 22,9, 19,2, 0; EM calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 552. Encontrado: 552; IR (puro): 3328, 2952, 1615, 1554, 1439, 1363, 1299, 1155, 1070, 836, 786, 732 cm^{-1} .

Paso 6:

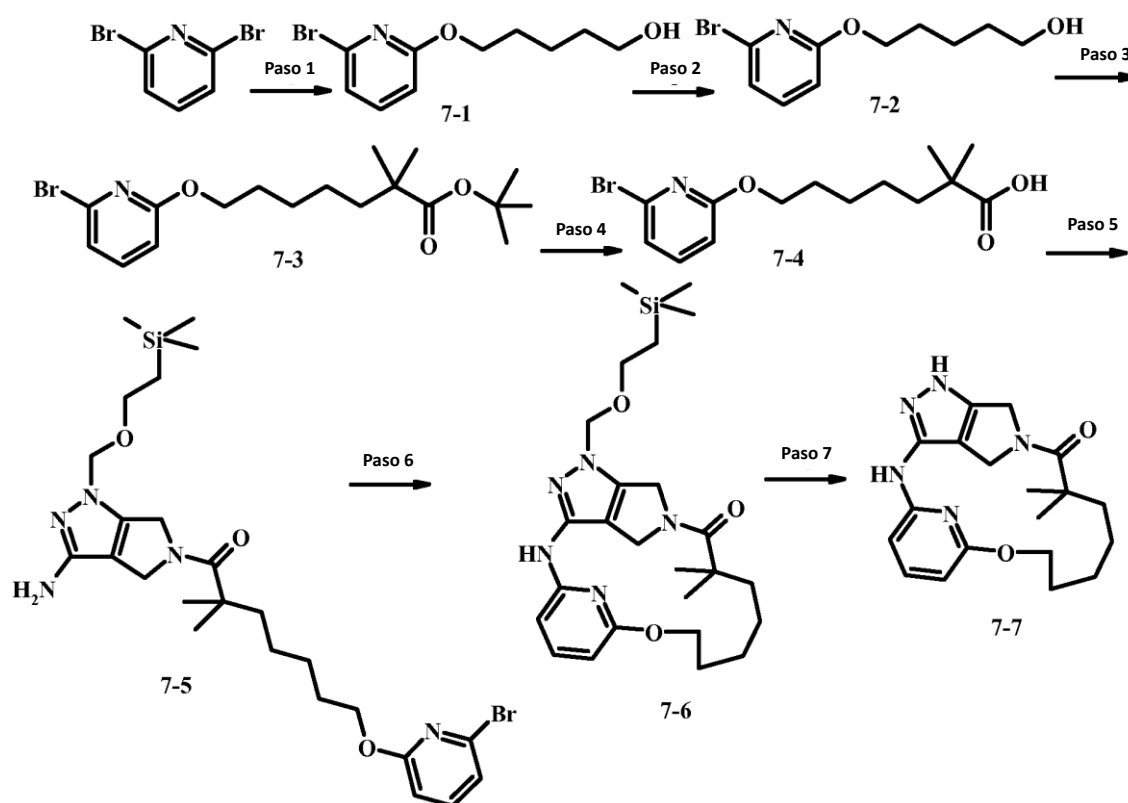
20 Seguir el paso 6 del esquema 5. Partiendo de 0,29 g de 6-5, se obtuvieron 0,16 g de 6-6 como una espuma amarilla (rendimiento del 70%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,30 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 176,6, 163,8, 152,6, 151,8, 140,9, 133,1, 109,9, 103,1, 102,5, 77,9, 68,4, 66,5, 48,7, 47,7, 43,0, 38,3, 28,3, 26,5, 22,7, 17,9, 0; EMAR calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NSO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472,2738. Encontrado: 472,2730; IR (KBr): 3422, 2950, 1652, 1606, 1539, 1456, 1428, 1384, 1362, 1300, 1248, 1223, 1151, 1077, 859, 836, 790, 754, 694, 667 cm^{-1} .

Paso 7:

30 Seguir el paso 7 del esquema 5, se obtuvieron 16 mg de 6-7 (rendimiento del 55%). ^1H RMN (DMSO-d_6 con vapor de TFA, 500 Hz): 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,12 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 175,2, 163,1, 153,3, 146,0, 140,7, 138,7, 110,4, 103,3, 99,9, 67,9, 48,5, 46,8, 42,4, 37,6, 27,8, 26,3, 22,2; EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342,1925. Encontrado: 342,1929.

35

Esquema 7



ES 2 509 590 T3

Paso 1:

5 Seguir el paso 1 del esquema 5. El producto 7-1 se aisló como un aceite claro, incoloro, 5,88 g, rendimiento del 77%. ¹H-RMN (300 MHz, CDC13): 7,40 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,67 (m, 2H), 1,73-1,87 (m, 2H), 1,6-1,71 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 1,35 ppm (br s, 1H). EM (E/I): 261 (M+H).

Paso 2:

10 A una solución del compuesto 7-1 (2,42 g, 9,31 mmol) en acetonitrilo (19 mL) se le añadió ZrCl₄ (1,09 g, 4,66 mmol) y yoduro sódico (2,09 g, 13,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2 horas antes de bloquearla con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla de reacción luego se extrajo dos veces con EtOAc, las orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía rápida en columna (EtOAc 0 → 30%/ hexanos a lo largo de 25 minutos). El producto deseado se aisló
15 como un aceite claro incoloro, 0,3185 g, rendimiento del 9%. ¹H-RMN (300 MHz, CDC13): 7,41 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,29 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,85-2,0 (m, 2H), 1,7-1,85 (m, 2H), 1,5-1,65 ppm (m, 2H). EM (E/I): 371 (M+H).

Paso 3:

20 Seguir el paso 3 del esquema 5. El producto 7-3 se aisló como un aceite claro incoloro, 0,2421 g, rendimiento del 73%. ¹H-RMN (300 MHz, CDC13): 7,40 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,27 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,25-1,5 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,11 ppm (s, 6H). EM (E/I): 387 (M+H).

Paso 4:

25 Seguir el paso 4 del esquema 5. El producto 7-4 se aisló como un sólido blanquecino, 0,2065, rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,21 (s, 6 H) 1,35 (m, 2 H) 1,39 - 1,49 (m, 2 H) 1,50 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 2 H) 4,27 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 6,66 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=7,83 Hz, 1 H). EM (E/I): 331 (M+H).

Paso 5:

35 Seguir el paso 5 del esquema 5. El producto 7-5 se aisló como un sólido blanco, 0,402 g, rendimiento del 67%. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,00 (s, 9 H) 0,88 - 0,99 (m, 2 H) 1,30 (s, 6 H) 1,33-1,50 (m, 4 H) 1,58-1,78 (m, 4H) 3,56-3,69 (m, 2H) 3,87 (br. s, 2H) 4,25 (t, J=6,61 Hz, 2 H) 4,49 (br. s., 2 H) 4,66 (br. s., 2 H) 5,31 (s, 1 H) 6,64 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=7,18 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=7,93 Hz, 1 H). EM (E/I): 567 (M+H).

Paso 6:

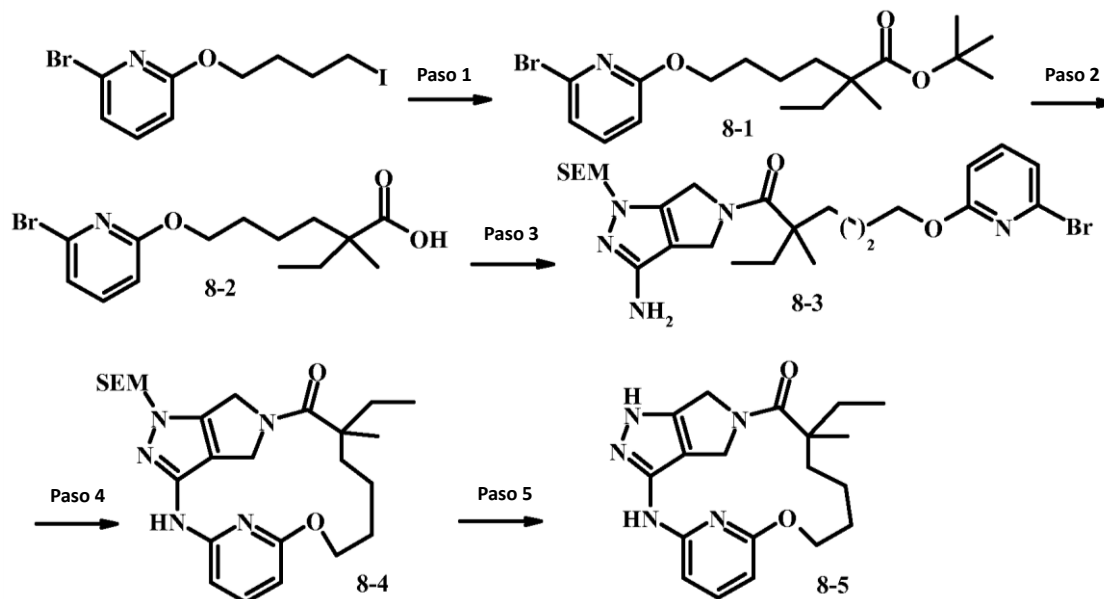
40 Seguir el paso 6 del esquema 5. El producto 7-6 se aisló como un sólido amarillo, 0,243 g, rendimiento del 71%. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,00 (s, 9 H) 0,83 - 1,07 (m, 2 H) 1,26 (s, 6 H) 1,31 - 1,55 (m, 4 H) 1,59 - 1,93 (m, 4 H) 3,48-3,64 (m, 2 H) 4,31 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 4,77 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,23 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,44 (t, J=7,93 Hz, 1 H). EM (E/I): 486 (M+H). IR (KBr): 3421, 2935, 2871, 1611, 1535, 1457, 1429, 1395, 1362, 1304, 1248, 1232, 1152, 1079, 989, 860, 836, 785, 694 cm⁻¹.

Paso 7:

50 Seguir el paso 7 del esquema 5. El producto 7-6 se aisló como un sólido amarillo, 0,029 g, rendimiento del 13%. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6 con TFA): ppm 9,29 (br s, 1H), 7,60 (t, J=7,75 Hz, 1H), 6,48 (d, J=7,9 Hz), 6,22 (d, J=7,85 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,42 (t, J=7,25, 2H), 1,75-1,9 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d6 con TFA): ppm 174,8, 162,8, 154,2, 146,1, 140,2, 137,6, 110,9, 101,2, 98,9, 62,1, 47,1, 42,1, 37,7, 26,7, 26,1, 23,6, 21,3. IR (KBr): 3408, 2932, 2870, 1610, 1530, 1461, 1429, 1400, 1383, 1365, 1309, 1234, 1203, 1153, 1095, 1067, 1046, 788, 724 cm⁻¹. EM (E/I): 356 (M+H). PF = 234,0-237,0 °C.

55

Esquema 8



5 Paso 1:

Seguir el paso 3 del esquema 5 con la excepción de reemplazar el isobutirato de t-butilo con 2-metilbutirato de t-butilo, rendimiento del 53% de 8-1. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,06 (s, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 176,6, 163,6, 140,2, 138,6, 120,0, 109,5, 79,7, 66,6, 46,6, 38,8, 32,2, 29,4, 28,1, 21,1, 20,4, 8,8; IR (puro): 2971, 1721, 1587, 1554, 1440, 1403, 1367, 1297, 1250, 1142, 1071, 1008, 981, 965, 881, 852, 787, 725, 675 cm^{-1} ; EM calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386. Encontrado: 386.

15 Paso 2:

Seguir el paso 4 del esquema 5. Se utilizaron 0,65 g de compuesto 8-1 para proporcionar 8-2 bruto, que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación. EM calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332. Encontrado: 332.

20 Paso 3:

Seguir el paso 5 del esquema 5. El compuesto 8-3 se obtuvo as un aceite denso claro (0,53 g, rendimiento del 57% a lo largo de dos pasos). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,68-4,48 (brm, 4H), 4,60-4,53 (m, 2H), 3,61 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 175,5, 163,5, 154,1, 152,2, 140,3, 139,3, 138,5, 120,0, 109,4, 103,1, 101,1, 77,4, 66,4, 66,2, 48,1, 47,2, 47,1, 46,6, 38,4, 31,3, 29,3, 23,0, 21,2, 17,8, 9,0, -1,4; EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 566,2157. Encontrado: 566,2152; IR (puro): 4358, 4064, 3853, 3331, 3219, 2917, 2661, 2361, 2331, 2238, 2179, 1995, 1793, 1734, 1652, 1558, 1456, 1127, 1066, 939, 879, 770, 725 cm^{-1} .

30 Paso 4:

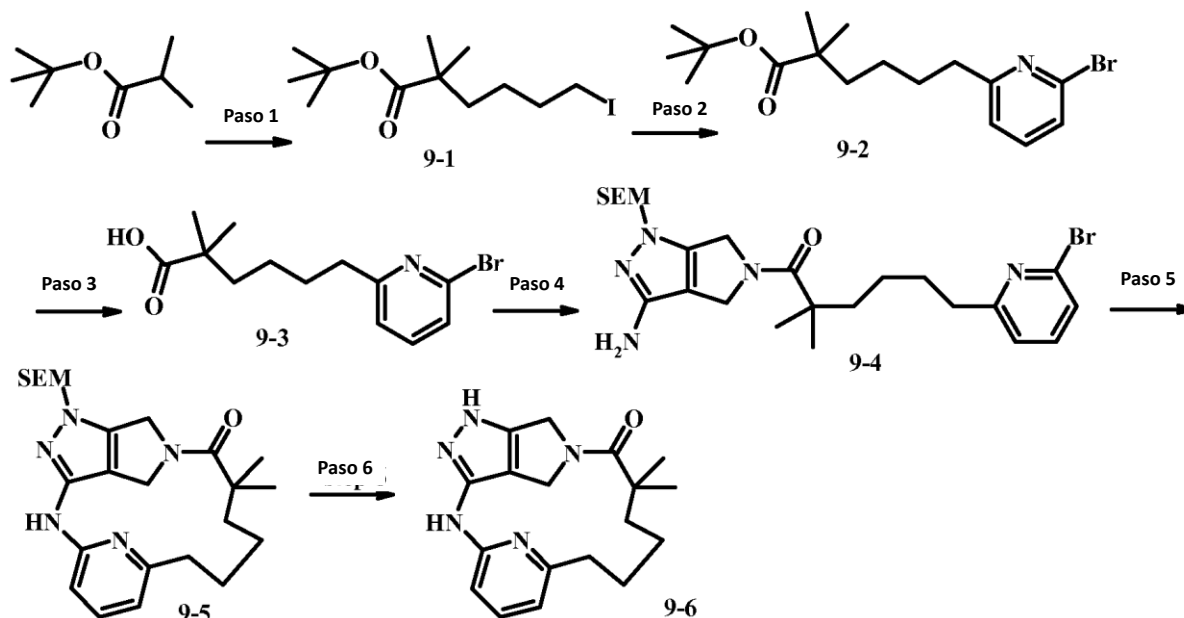
Seguir el paso 6 del esquema 5. El compuesto 8-4 se obtuvo como una espuma amarilla (0,2 g, rendimiento del 59%). PF: 95-100 $^\circ\text{C}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 1,1, 15,7 Hz, 1H), 4,60-4,43 (m, 3H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,03-1,65 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,1, 165,2, 154,0, 153,2, 142,3, 134,5, 111,6, 104,3, 104,0, 79,2, 69,8, 67,8, 49,7, 49,0, 48,6, 39,1, 32,8, 29,9, 24,5, 24,0, 19,3, 10,4, 0; EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NSO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486,2895. Encontrado: 486,2889; IR (KBr): 3268, 2950, 2875, 1606, 1532, 1456, 1427, 1384, 1347, 1300, 1248, 1224, 1151, 1077, 941, 859, 836, 789, 732, 694 cm^{-1} .

40 Paso 5:

Seguir el paso 7 del esquema 5. El compuesto 8-4 se obtuvo como un sólido marrón claro (70 mg, rendimiento del 49%, >98% pureza en base a la absorción en el rango de 190-400 nM tras la separación en una columna agilent SB-C18 2,1x35 mm). PF: 248-252 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$ con vapor de TFA, 500 Hz): 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J

= 8,0 hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 1,5, 15,1 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d₆ con vapor de TFA, 125 Hz): 174,3, 163,0, 153,6, 145,5, 140,5, 138,6, 110,5, 103,0, 99,6, 67,8, 48,2, 46,7, 46,5, 37,0, 30,9, 27,9, 22,9, 22,1, 8,5; EMAR calculado para C₁₉H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 356,2081. Encontrado: 356,2078; IR(KBr): 3250, 2965, 2934, 2875, 1599, 1528, 1458, 1430, 1394, 1319, 1229, 1203, 1149, 1103, 1043, 789, 731 cm⁻¹.

Esquema 9



Paso 1:

A una solución de LDA (22 mmol, preparada de acuerdo con el protocolo del paso 3 del esquema 5) en THF (30 mL) a -78 °C se añadió isobutirato de t-butilo (2,85 g, 20 mmol) en THF (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió HMPA (3,48 mL, 20 mmol). Tras su agitación durante 10 min. adicionales a -78 °C, la solución resultante se canuló a una solución de 1,4-diyodobutano (7,9 mL, 60 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C. Tras la adición, el baño de acetona-hielo seco se eliminó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 0% al 6% a lo largo de 20 min.) para proporcionar 3,5 g de 9-1 como un aceite amarillo pálido (rendimiento del 52%). ^1H RMN (CDCl₃, 300 Hz): 3,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 Hz): 177,0, 79,7, 42,5, 39,5, 33,9, 28,0, 25,9, 25,2, 6,6; EA calculado para C₁₃H₂₅I O₂: C, 45,89; H, 7,41. Encontrado: C: 45,26; H, 7,28; IR (puro): 3426, 2930, 1708, 1612, 1536, 1487, 1454, 1242, 1215, 1175, 1123, 914, 796, 770 cm⁻¹.

Paso 2:

A una suspensión de Zn (0,312 g, 4,8 mmol) en THF (1,5 mL) a temperatura ambiente se añadió dibromoetano (40 mL). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 min. y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió TMSCl (55 mL). Tras su agitación a temperatura ambiente durante 20 min., se añadió el yoduro 9-1 (1,5 g, 4,6 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h, 48 °C durante 1 h, 55 °C durante 1 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente.

En un recipiente separado, Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,115 mmol) y tris(2-furil)fosfina (0,12 g, 0,46 mmol) se disolvieron en THF (1,5 mmol) bajo Ar y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min.

A un recipiente que contenía 1,5-dibromopiridina (2,18 g, 9,2 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar se añadió el reactivo de zinc preparado anteriormente y catalizador de paladio. La reacción se calentó a 65 °C durante 8 h. Tras su enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 30 min.) para proporcionar 0,67 g de 9-2 como un aceite amarillo pálido (rendimiento del 41%). ^1H RMN (CDCl₃, 500 Hz): 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,54-1,48

(m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 2H), 1,12 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 Hz): 177,3, 164,0, 141,5, 138,5, 125,2, 121,5, 79,6, 42,6, 40,5, 37,9, 30,2, 28,0, 25,2, 24,6.

Paso 3:

5 Seguir el paso 4 del esquema 5 con 0,65 g de 9-2 como material de partida. EM calculado para C₁₈H₂₉BrNO₂ [M+H]⁺: 302. Encontrado: 302.

Paso 4:

10 Seguir el paso 5 del esquema 5. se obtuvieron 0,145 g de 9-4 (rendimiento del 15% a lo largo de dos pasos). ¹H RMN (CDCl₃, 300 Hz): 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,67-4,45 (brm, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 0,93 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 Hz): 177,7, 165,2, 155,5, 153,3, 142,9, 140,5, 140,0, 126,6, 122,9, 104,5, 102,6, 67,6, 49,4, 48,5, 48,2, 47,4, 44,3, 41,2, 39,2, 31,7, 27,6, 26,0, 19,4, 0; EMAR calculado para C₂₄H₃₉BrN₅O₂Si [M+H]⁺: 538,2034. Encontrado: 538,2029; IR (puro): 2924, 2253, 911, 741, 650 cm⁻¹.

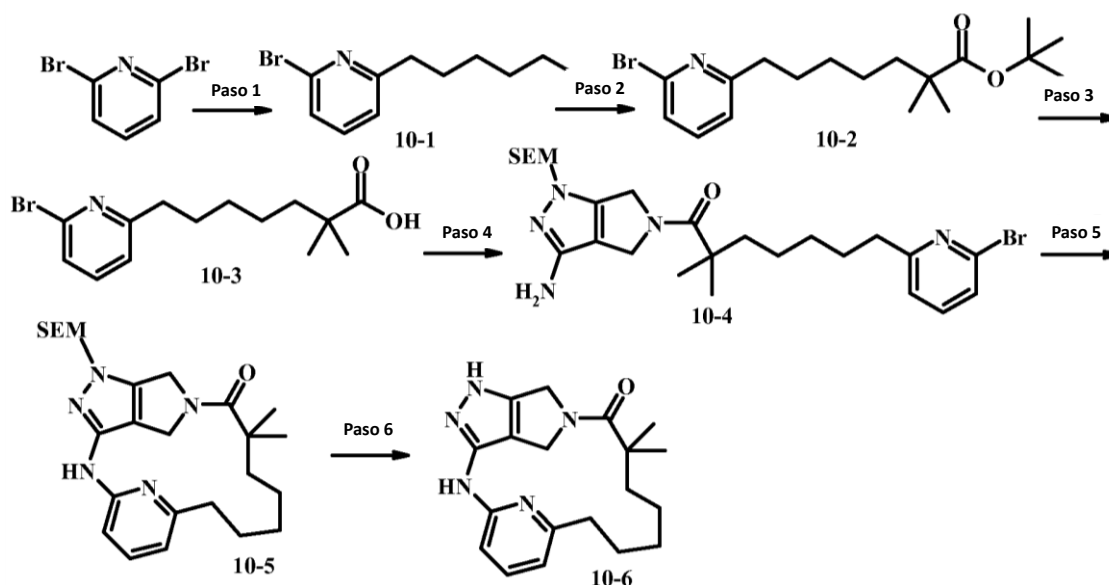
Paso 5:

20 Seguir el paso 6 del esquema 5 con la excepción del calentamiento de la reacción a 105 °C durante 5 h. El compuesto 9-5 se obtuvo como un aceite amarillo (40 mg, rendimiento del 37%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 Hz): 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,62 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,77-1,72 (, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 0,93 (t, J = 8,2 Hz, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 Hz): 178,3, 162,8, 154,0, 153,6, 139,8, 134,3, 115,8, 111,9, 108,1, 79,5, 67,8, 50,7, 49,6, 44,7, 39,7, 38,5, 29,0, 28,6, 23,1, 19,3, 0; EMAR calculado para C₂₅H₄₀N₅O₂Si [M+H]⁺: 470,2951. Encontrado: 470,2941.

Paso 6:

30 Seguir el paso 7 del esquema 5. Se obtuvo el compuesto 9-6 como un sólido amarillo pálido (20 mg, rendimiento del 70%, >98% pureza en base a la absorción en el rango de 190-400 nM tras su separación en una columna agilent SB- C18 2,1x35 mm). ¹H RMN (DMSO-d₆ con vapor de TFA, 500 Hz): 7,77 (br s, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,43-1,38 (m, 2H), 1,11 (s, 6H); ¹³C RMN (DMSO-d₆ con vapor de TFA, 125 Hz): 176,1, 152,8, 149,8, 141,5, 136,9, 114,3, 111,7, 111,6, 110,0, 47,3, 45,9, 35,2, 31,7, 28,6, 26,1, 21,9; EMAR calculado para C₁₈H₂₄N₅O [M+H]⁺: 326,1975. Encontrado: 326,1967.

Esquema 10



40 Paso 1:

45 A una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,12 mL) en THF (3 mL) a -78 °C se añadió una solución de 2,5-dibromopiridina (0,664 g) en THF (4 mL) gota a gota. Tras la adición, la solución verde oscura resultante se agitó durante 15 min. adicionales a -78 °C y luego se canuló a una solución de 1,5-diyodopentano (2,28 g, 7,0 mmol) en THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. durante los cuales se

volvió anaranjada. El contenido se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 20 min.) para proporcionar 0,61 g de 10-1 como un aceite amarillo pálido (rendimiento del 61%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 0,9, 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,9, 7,5 Hz), 3,19 (t, 7,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,91-1,69 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 164,1, 142,1, 139,0, 125,7, 122,0, 38,1, 33,6, 30,5, 29,0, 7,3; EM calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrIN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354. Encontrado: 354.

Paso 2:

A una solución de LDA en THF (5 mmol, 1,0 M en THF) a -78°C se añadió una solución de isobutirato de t-butilo (0,72 g, 5 mmol) en THF (5 mL) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió HMPA (0,43 mL, 2,5 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. adicionales. Se añadió una solución del yoduro 10-1 en THF (4 mL + 2 x 1 mL enjuague) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se volvió anaranjada tras la adición del yoduro. Tras su agitación durante 30 min. adicionales a -78°C , la reacción se detuvo con 2 mL de NH_4Cl saturado acuoso. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera/ NaHCO_3 saturado acuoso 1/1, y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 1% al 6% a lo largo de 20 min.) para proporcionar 0,49 g de 10-2 como un aceite claro (contaminado por ~ 13% del yoduro 10-1 estimado mediante análisis LCEM). EM calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370. Encontrado: 370.

Paso 3:

Seguir el paso 4 del esquema 5 con el producto del paso 2. EM calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314. Encontrado: 314.

Paso 4:

Seguir el paso 5 del esquema 5 con el producto bruto del paso 3. El compuesto 10-4 se obtuvo como una espuma blanquecina (0,29 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65-4,48 (br, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,8, 165,9, 165,4, 142,9, 140,5, 139,9, 139,0, 133,5, 126,6, 123,2, 122,8, 67,6, 48,3, 44,3, 41,4, 39,3, 31,2, 30,9, 27,6, 26,2, 19,2, 0; IR (puro): 2917, 2253, 1606, 1554, 1470, 1378, 1092, 908, 734, 650 cm^{-1} ; EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 552,2191. Encontrado: 552,2173.

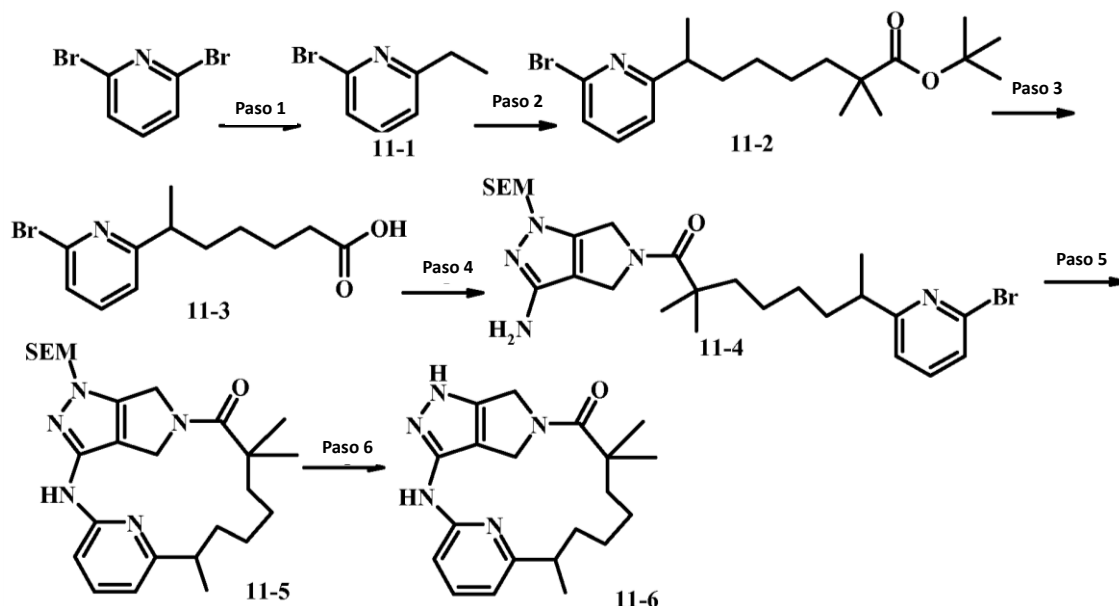
Paso 5:

Seguir el paso 5 del esquema 9. El compuesto 10-5 se obtuvo como un polvo amarillo (166 mg, rendimiento del 70% tras una cromatografía rápida en columna con EtOAc/ hexano (gradiente del 40% al 100% a lo largo de 20 min.). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,62 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,78-1,70 (m 2H), 1,58-1,52 (s, 2H), 1,49-1,43 (m 2H), 1,26 (s, 6H), 0,93 (t, J = 8,2 Hz, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 178,3, 162,8, 154,0, 153,6, 139,8, 134,3, 115,8, 111,9, 108,1, 79,5, 67,8, 50,7, 49,6, 44,7, 39,7, 38,5, 29,0, 28,6, 23,1, 19,3, 0; IR (puro): 2918, 2253, 1600, 1468, 1380, 1094, 908, 731, 650 cm^{-1} ; EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470,2946. Encontrado: 470,2935.

Paso 6:

Seguir el paso 7 del esquema 5. El compuesto 10-6 se obtuvo como un polvo blanquecino (58 mg, rendimiento del 50%). PF: 265-270 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO-d_6 con vapor de TFA, 500 Hz): 7,68-7,62 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,51 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,16 (s, 6H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6 con vapor de TFA, 125 Hz): 175,4, 158,0, 153,0, 146,0, 140,5, 137,5, 113,2, 111,1, 108,7, 48,3, 47,1, 42,6, 37,7, 34,3, 27,1, 26,8, 21,4; IR (KBr): 3280, 2926, 2867, 1604, 1529, 1492, 1454, 1393, 1360, 1330, 1305, 1241, 1227, 1209, 1155, 801, 764, 738, 717, 633 cm^{-1} ; EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340,2132. Encontrado: 340,2129.

Esquema 11



5 Paso 1:

10 Seguir el paso 1 del esquema 10 con la excepción de reemplazar 1,5-diyodopentano con yodoetano. El compuesto 11-1 se obtuvo como un aceite amarillo (5,4 g, rendimiento del 90%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 165,3, 141,5, 138,6, 125,2, 120,7, 31,1, 13,7; EM calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186. Encontrado: 186; IR (puro): 2970, 2935, 2876, 1582, 1553, 1462, 1436, 1405, 1371, 1226, 1160, 1128, 1089, 1045, 985, 819, 800, 735, 665 cm^{-1} .

15 Paso 2:

20 A una solución de LDA (6,6 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió el compuesto 11-1 (1,12 g, 6 mmol) en THF (4 mL + 1 mL de enjuague). La solución anaranjada profunda resultante se agitó a -78 °C durante 5 min. Luego se añadió una solución del yoduro 9-1 (2,35 g, 7,2 mmol) en THF (6 mL + 2 mL de enjuague). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo con una cromatografía rápida en columna con EtOAc en hexano (gradiente del 1% al 8% a lo largo de 20 min.) seguido de una destilación proporcionó 0,37 g del producto deseado 11-2 como un aceite anaranjado (rendimiento del 37%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 Hz): 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 0,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 0,9, 7,5$ Hz, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,45-1,38 (m 12H), 1,30-1,13 (m, 7H), 1,08 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 Hz): 177,4, 168,6, 141,6, 138,5, 125,3, 120,1, 79,6, 42,6, 41,8, 40,6, 36,8, 28,1, 28,0, 25,2, 25,0, 20,6; EM calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386. Encontrado: 386.

Paso 3:

30 Seguir el paso 4 del esquema 5. EM calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330. Encontrado: 330.

Paso 4:

35 Seguir el paso 5 del esquema 5. El compuesto 11-4 se obtuvo como un aceite amarillo pálido denso (0,53 g, rendimiento cuantitativo a lo largo de dos pasos). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz): 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 0,9, 7,7$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 0,8, 7,5$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,65-4,45 (br m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (dd, $J = 8,1, 9,2$ Hz, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,58-1,50 (s, 2H), 1,27-1,22 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18-1,08 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 0 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 Hz): 176,4, 168,4, 154,1, 141,5, 138,6, 125,3, 120,1, 103,1, 101,3, 66,2, 47,0, 42,9, 41,8, 40,0, 36,7, 28,1, 26,2, 24,9, 20,6, 17,8, 0, -1,4; EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564,2364. Encontrado: 564,2350; IR (puro): 2916, 2253, 907, 732, 650 cm^{-1} .

Paso 5:

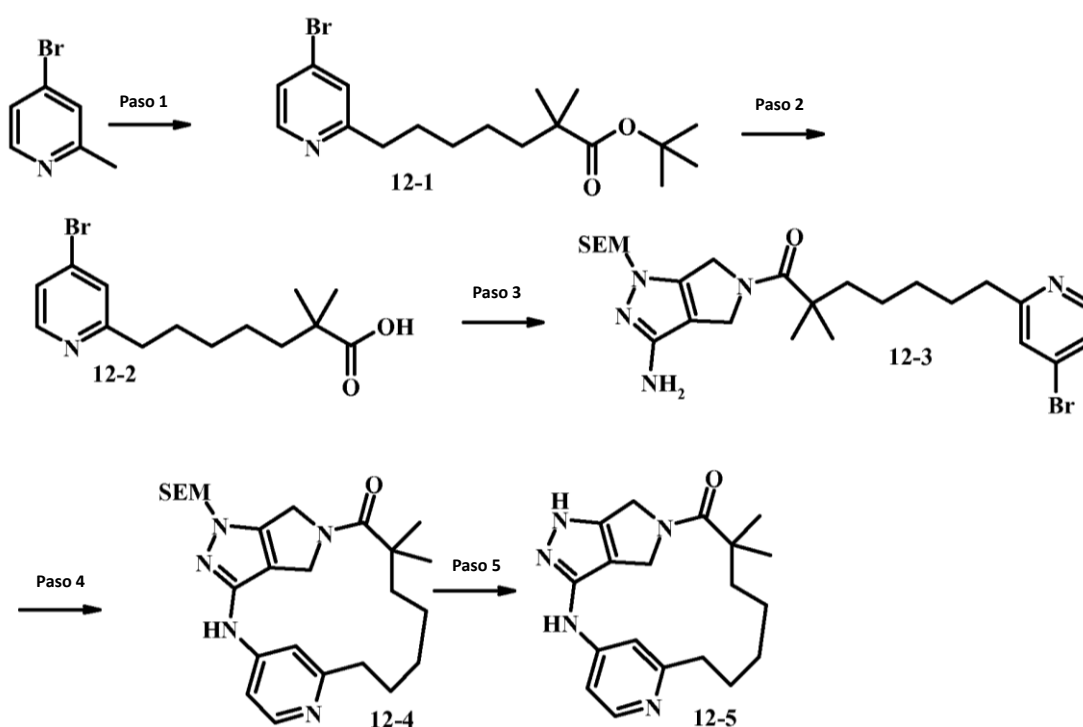
45 Seguir el paso 5 del esquema 9. El compuesto 11-5 se obtuvo como un sólido amarillo (140 mg, rendimiento del 58%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 Hz): 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,46 (d, $J = 11,5$ Hz,

1H), 5,34 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,75-4,69 (m, 2H), 4,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,68-1,25 (m, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 0 (s, 9H); EMAR calculado para C₂₆H₄₂N₅O₂Si [M+H]⁺: 484,3102. Encontrado: 484,3088.

5 Paso 6:

Seguir el paso 7 del esquema 5. El compuesto 11-6 se obtuvo como un polvo amarillo (70 mg, rendimiento del 74%).
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 Hz): 12,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,45-1,25 (m, 5H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 125 Hz): 175,2, 164,8, 154,3, 151,2, 142,2, 140,7, 137,8, 112,5, 108,8, 106,8, 48,5, 47,2, 42,6, 38,2, 35,0, 27,9, 26,6, 25,5, 21,6, 17,9; EMAR calculado para C₂₀H₂₈N₅O [M+H]⁺: 354,2288. Encontrado: 354,2282. IR (KBr): 3274, 2961, 2928, 2867, 1608, 1533, 1455, 1397, 1362, 1314, 1245, 1204, 1157, 1091, 1062, 989, 795, 742, 633 cm⁻¹.

15 Esquema 12



Paso 1:

20 Seguir el paso 2 del esquema 11. El compuesto 12-1 se obtuvo como un aceite amarillo (1,3 g, rendimiento del 36%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 Hz): 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,8, 5,6 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,85-1,19 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 Hz): 177,3, 164,0, 150,0, 132,9, 126,0, 124,3, 79,6, 42,6, 40,6, 38,1, 29,9, 29,5, 28,0, 25,2, 24,8; EM calculado para C₁₈H₂₉BrNO₂ [M+H]⁺: 370. Encontrado: 370.; IR (puro): 2975, 2934, 2859, 1722, 1570, 1551, 1467, 1388, 1366, 1322, 1252, 1213, 1147, 1091, 853, 819, 683 cm⁻¹.

Paso 2:

30 Seguir el paso 4 del esquema 5. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso. EM calculado para C₁₄H₂₁BrNO₂ [M+H]⁺: 314. Encontrado: 314.

Paso 3:

35 Seguir el paso 5 del esquema 5. El compuesto 12-3 se obtuvo como un aceite amarillo pálido (0,53 g, rendimiento del 97% a lo largo de dos pasos). EM calculado para C₂₅H₄₁BrN₅O₂Si [M+H]⁺: 552. Encontrado: 552.

Paso 4:

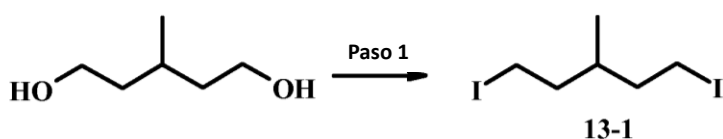
40 Seguir el paso 5 del esquema 9. El compuesto 12-4 se obtuvo como una espuma amarilla (0,25 g, rendimiento del 56%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 Hz): 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 2,1, 5,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 2,2 Hz, 1H),

6,11 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 Hz): 176,6, 163,1, 152,9, 150,5, 148,8, 131,9, 112,1, 108,7, 107,3, 77,4, 66,8, 47,8, 46,3, 44,3, 41,0, 36,1, 28,2, 27,9, 26,9, 24,4, 17,9, -1,4; EMAR calculado para C₂₅H₄₀N₅O₂Si [M+H]⁺: 470,2946. Encontrado: 470,2929; IR (puro): 2916, 2253, 1597, 1381, 908, 734, 650 cm⁻¹.

Paso 5:

Seguir el paso 7 del esquema 5. El compuesto 12-5 se obtuvo como un sólido amarillo claro (20 mg, rendimiento del 12%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 Hz): 12,60-12,40 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,13-1,08 (m, 2H); HSQC, HMBC y COSY son consistentes con la estructura asignada; EMAR calculado para C₁₉H₂₆N₅O [M+H]⁺: 340,2132. Encontrado: 340,2126.

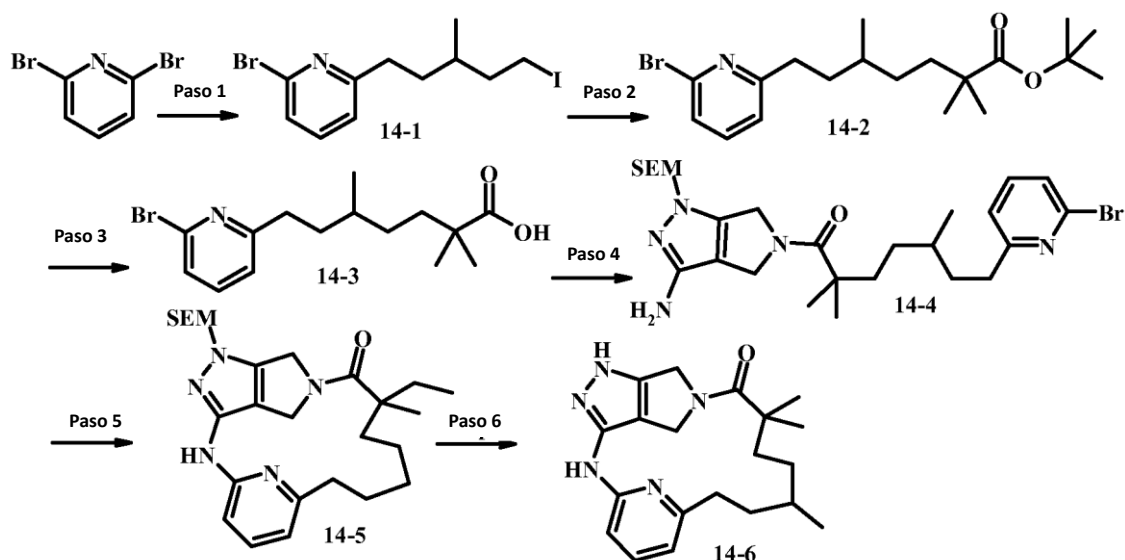
Esquema 13



Paso 1:

A una mezcla de 3-metil-pentano-1,5-diol (5,9 g, 50 mmol) y fósforo rojo (1,49 g, 47,9 mmol), agitada y enfriada en hielo, se añadió yodo (14,9 g, 58,4 mmol) durante un periodo de 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura de baño de hielo y durante 10 horas a 28 °C. Tras dejarlo en reposo durante 4,5 horas adicionales a temperatura ambiente, la pasta marrón-negra se calentó en agitación a 40 - 45 °C durante 1,5 horas y se dejó reposar durante 24 horas. La mezcla se extrajo con 120 mL de éter de etilo y la solución de éter se lavó con 80 mL de agua, 40 mL de hidróxido sódico diluido, de nuevo con 80 mL de agua y se secó. El éter se eliminó bajo presión reducida y el residuo se destiló para proporcionar el compuesto 13-1 (14,8 g, 87%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,28 - 3,14 (m, 4H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 3,6Hz). CG-EM: 338, tR = 8,78 min.

Esquema 14



Paso 1:

A una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 6,8 mL, 17 mmol) en THF (38 mL) a -78 °C se añadió gota a gota 2,6-dibromopiridina (4 g, 17 mmol) en THF (26 mL). Tras completarse la adición, la solución verde oscura resultante se agitó durante 15 min. adicionales. La solución se canuló en una solución de 13-1 (8,6 g, 25,5 mmol) en THF (13 mL) a temperatura ambiente. Tras su agitación a temperatura ambiente durante 40 min., la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 20:1) para proporcionar 14-1 (2,0 g, 32%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300

ES 2 509 590 T3

MHz, CDCl_3) δ 7,45 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 5H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,74 - 1,69 (m, 4H), 0,96 (d, 3H, J = 6,3 Hz). CL-EM: 368 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 1,84 min.

Paso 2:

5 A una solución de diisopropilamina (1,11 mL, 8 mmol) en THF (18 mL) a -78°C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,9 mL, 1,26 mmol). El baño de acetona – hielo seco se eliminó tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. y luego se enfrió hasta -78°C . Una solución de isobutirato de terc-butilo (942 mg, 6,5 mmol) en THF (5 mL) se añadieron a la solución de LDA preparada anteriormente gota a gota a -78°C . Tras la adición, se añadió HMPA (0,32 mL), la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se calentó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió una solución de 14-1 (2,0 g, 5,5 mmol) en THF (3 mL) gota a gota, luego la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con solución de NH_4Cl saturado acuoso. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera (1/1), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 20:1) para proporcionar el compuesto 14-2 (1,0 g, 48 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 2,85 - 2,65 (m, 2H), 1,80 - 1,20 (m, 5H), 1,20 - 1,10 (m, 7H), 0,93 (d, 3H, J = 6,3 Hz). CL-EM: 384 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 2,10 min.

Paso 3:

25 Una solución del compuesto 14-2 (500 mg, 1,3 mmol) en hexafluoroisopropanol (6 mL) bajo nitrógeno se calentó en un reactor microondas a 155°C durante 1,5 h. Tras su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el residuo (0,43 g, bruto) que se utilizó durante el siguiente paso sin posterior purificación. CL-EM: 328 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 1,70 min

Paso 4:

30 A una mezcla del ácido 14-3 preparado anteriormente, amina 1-7 (430 mg, 1,3 mmol), EDCI (304 mg, 1,59 mmol) y hidrato de HOBT (214 mg, 1,59 mmol) bajo nitrógeno se añadió diclorometano (10 mL) y DIEA (376 mg, 2,92 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con bicarbonato sódico saturado acuoso (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2,0 g) eluyendo con (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto 14-4 (388 mg, 53%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,41 (q, 2H), 5,08 (q, 2H), 4,65 (q, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 2,75 - 2,45 (m, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 5H), 1,28 - 1,22 (m, 7H), 0,97 - 0,91 (m, 5H), 0 (s, 9H). LC-EM: 564 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 1,78 min.

Paso 5:

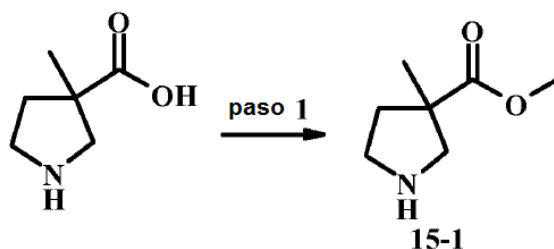
45 Una mezcla de compuesto 14-4 (776 mg, 1,38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (256 mg, 0,276 mmol, 20 %mol), XANTPHOS (197 mg, 0,414 mmol, 30 % mol), y terc-butóxido sódico (199 mg, 2,07 mmol) en un frasco seco se vació y se llenó con nitrógeno tres veces. Se añadió a la mezcla tolueno recién desgasificado (500 mL) mediante una cánula. La reacción se calentó a 105°C durante 8 h. Tras eliminar el solvente bajo presión reducida, se le añadió al residuo salmuera y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto 14-5 (360 mg, 54%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,52 (q, 2H), 5,13 (q, 2H), 4,74 (q, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 2,80 - 2,50 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H), 1,34 - 1,28 (m, 7H), 1,05 - 0,98 (m, 6H), 0,0 (s, 9H). CL-EM: 484 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 1,94 min.

Paso 6:

55 A una solución de compuesto 14-5 (360 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se bloqueó con bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo. La mezcla se basificó a alrededor de pH ~ 9 con una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (5 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto 14-6 (200 mg, 80 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,06 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,67 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 4,50 (q, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 1,92 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 1,68 - 1,23 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,3 Hz). CL-EM: 354 $[\text{M}+1]^+$, t_R = 4,82 min. HPLC: t_R = 5,34 min, 98,8% (214 nm), 99% (254 nm).

65

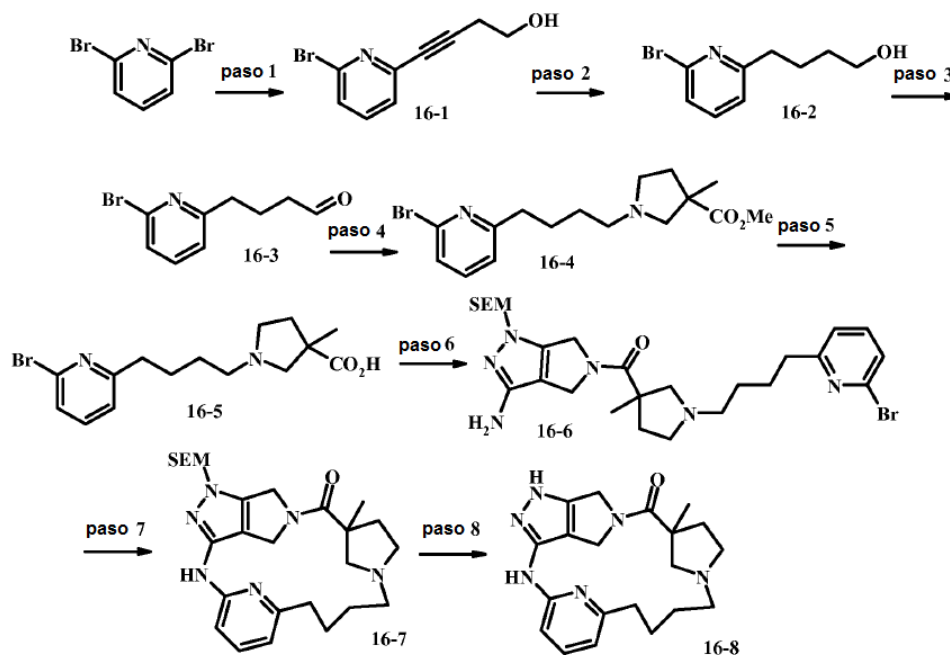
Esquema 15



5 Paso 1:

10 A 20 mL de metanol a 0 °C se le añadió gota a gota 1 mL de SOCl₂, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se añadieron 0,5 g de ácido 3-metil-pirrolidina-3-carboxílico y se agitó durante 20 h. El solvente se eliminó mediante evaporación para proporcionar el compuesto 15-1 (714 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,08 (br s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,51 - 2,43 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). CL-EM: 144 [M+1]⁺, t_R = 0,414 min.

Esquema 16



15

Paso 1:

20 A una solución de 2,6-dibromopiridina (1,18 g, 5mmol) en THF anhidro (20 mL) se le añadió n-but-3-in-1-ol (0,35 g, 5 mmol), CuI (95 mg, 0,5 mmol), Et₃N (5 mL) y Pd(PPh₃)₄ (0,29 g). La reacción resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DCM (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto 16-1 (0,5 g, rendimiento del 44%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 3,87 - 3,85 (m, 2H), 2,72 (t, 3H, J = 6,0 Hz). CL-EM: 226, 228 [M+1]⁺, t_R = 1,296 min.

25

Paso 2:

30 A una solución de compuesto 16-1 (160 mg, 5 mmol) y Et₃N (0,2 mL) en etanol (15 mL) se le añadió PtO₂ (16 mg). La mezcla resultante se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 16-2 (0,22 g, bruto) como un aceite amarillo. CL-EM: 230, 232 [M+1]⁺, t_R = 1,323 min.

30

Paso 3:

35

A una solución de compuesto 16-2 (220 mg, 1 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió peryodinano Dess-Martin (466 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Luego se le añadió NaOH 1 M (15 mL) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con 15 mL de NaOH 1 M y 15 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar el compuesto 16-3 (128 mg, rendimiento del 56%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (t, 1H, J = 1,51 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), CL-EM: 228, 230 [M+1]⁺, t_R = 1,455 min.

10 Paso 4:

A una solución de compuesto 16-3 (345 mg, 1,51 mmol) y clorhidrato de 3-metilpirrolidin-3-carboxilato (15-1) (327 mg, 1,82 mmol) en 10 mL de MeOH se añadió Et₃N (184 mg, 1,82 mmol), tamices moleculares (0,8 g) y NaBH₃CN (190 mg 3,03 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo N₂ a 20 °C durante 20 h. Se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1 : 2) para proporcionar el compuesto 16-4 (449 mg, rendimiento del 84%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46 - 7,08 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,95 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 1,78 - 1,41 (m, 6H), 1,33 (m, 3H). CL-EM: 355, 357 [M+1]⁺, t_R = 1,217 min.

20 Paso 5:

A una solución de compuesto 16-4 (449 mg, 1,26 mmol) en 15 mL de agua / 15 mL dioxano se le añadió NaOH (513 mg, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 20 h. Se neutralizó con HCl y se evaporó. El residuo se lavó con 15 mL de MeOH, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto bruto 16-5 (0,68 g bruto). CL-EM: 341, 343 [M+1]⁺, t_R = 1,180 min.

25

Paso 6:

A una solución del ácido 16-5 preparado anteriormente, amina 1-7 (375 mg, 1,48 mmol), EDCI (309 mg, 1,61 mmol) y HOBT (217 mg, 1,61 mmol) en 40 mL de DCM se le añadió DIEA (217 mg, 4,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 20 h. Luego la reacción se detuvo con 35 mL de NaHCO₃ saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo / metanol = 20:1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 16-6 (536 mg, rendimiento del 66%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,48 - 7,10 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,60 - 4,47 (m, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,81 - 2,60 (m, 7H), 1,80 - 1,58 (m, 4H), 1,52 - 1,24 (m, 7H), 0,96 - 0,91 (m, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 3H), 0,01 (s, 9H). CL-EM: 577, 579 [M+1]⁺, t_R = 1,499 min.

35

Paso 7:

Bajo N₂, el compuesto 16-6 (472 mg, 0,817 mmol), Pd₂(dba)₃ (70,8 mg, 0,123 mmol), XANTPHOS (141,6 mg, 0,245 mmol) y t-BuONa (110,4 mg 1,149 mmol) se agitaron en 236 mL de tolueno a 105 °C durante 20 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió y se bloqueó con 100 mL de bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 16-7 (102 mg, rendimiento del 23%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 7,26 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,50 - 5,15 (m, 3H), 4,69 - 4,55 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 3H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 4H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,06 - 0,87 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). CL-EM: 497 [M+1]⁺, t_R = 1,348 min.

40

45

50

Paso 8:

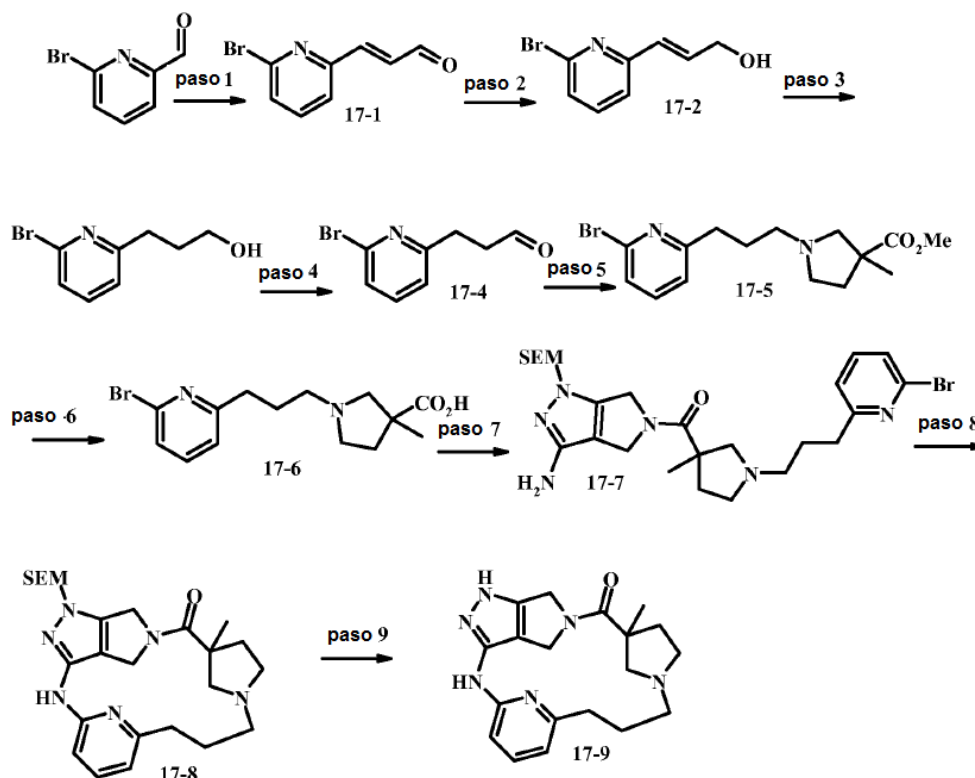
A la solución de compuesto 16-7 (102 mg, 0,21 mmol) en 2,5 mL de DCM se le añadió gota a gota 2,5 mL de TFA. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se vertió en 150 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH ~ 8,5 con carbonato sódico sólido y se extrajo con DCM (80 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 10 : 1 + 1% Et₃N) para proporcionar 38 mg de producto (rendimiento del 50%). El producto se purificó además mediante HPLC preparativa para proporcionar 33 mg de compuesto puro 16-8 como la sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 4,85 - 4,40 (m, 3H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,47 - 3,25 (m, 2H), 3,15 - 2,85 (m, 4H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 1,99 - 1,72 (m, 5H), 1,41 - 1,37 (m, 3H). CL-EM: 367 [M+1]⁺, t_R = 0,395 min. HPLC: 95,4 % a 214 nm, 95,1 % a 254 nm, t_R = 4,554 min.

55

60

65

Esquema 17



5 Paso 1:

A la solución de 6-bromopiridina-2-carbaldeído (9,3 g, 50 mmol) en 25 mL de DMF se le añadió (formilmetileno) trifetilfosforano (15,2 g, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 20 h, luego se vertió en 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar el compuesto 17-1 (5,87 g, rendimiento del 55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,77 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 - 7,40 (m, 3H), 7,13 - 7,05 (m, 1H). CL-EM: 212, 214 [M+1]⁺, t_R = 1,462 min.

15 Paso 2:

A la solución de compuesto 17-1 a 0 °C (2,2 g, 10,4 mmol) en 40 mL de metanol se le añadió NaBH₄ en porciones (1,97 g, 52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Luego se vertió en 100 mL de agua a 0°C, y se evaporó para eliminar el metanol. La solución acuosa resultante se extrajo con DCM (50 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 17-2 (2,13 g, rendimiento del 96%). CL-EM: 214, 216 [M+1]⁺, t_R = 1,342 min.

Paso 3:

A la solución de compuesto 17-2 (1,3 g, 6,1 mmol) en 20 mL de etanol se le añadió 139 mg de PtO₂. La mezcla resultante se agitó bajo H₂ a 20 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1 : 1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 17-3 (1,08 g, rendimiento del 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 2,86 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,02 - 1,91 (m, 2H). CL-EM: 216, 218 [M+1]⁺, t_R = 1,860 min.

Paso 4:

A la solución de compuesto 17-3 (1,05 g, 4,86 mmol) en 60 mL de DCM se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,27 g, 5,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se le añadió una solución de NaOH (1N, 40 mL) y se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con 40 mL de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar el compuesto 17-4 (575 mg, rendimiento del 55%). ¹H

ES 2 509 590 T3

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,84 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 2,99 - 2,94 (m, 2H). CL-EM: 214, 216 [M+1]⁺, t_R = 1,356 min.

Paso 5:

5 A una solución de compuesto 17-4 (575 mg, 3,2 mmol) y Et₃N (324 mg, 3,2 mmol) en 18 mL de MeOH se le añadió tamices moleculares (1 g), 3-(6-bromopiridin-2-il)propanal (570 mg, 2,66 mmol) y NaBH₃CN (334 mg, 5,32 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo N₂ a 20 °C durante 20 h, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1 : 1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 17-5 (545 mg, rendimiento del 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,68 (s, 3H), 2,97 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,33 (s, 3H). CL-EM: 341, 343 [M+1]⁺, t_R = 1,159 min.

Paso 6:

15 A una solución de compuesto 17-5 (545 mg, 1,6 mmol) en 15 mL de dioxano / 15 mL agua se le añadió NaOH (513 mg, 12,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 20 h. Luego la mezcla se ajustó con pH a 7-8 y se evaporó hasta la sequedad. El sólido resultante se lavó con metanol (30 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto 17-6 (801 mg, bruto). CL-EM: 327, 329 [M+1]⁺, t_R = 1,190 min.

Paso 7:

25 A una solución del ácido anterior 17-6, amina 1-7 (447 mg, 1,76 mmol), EDCI (368 mg, 1,92 mmol) y HOBT (259 mg, 1,92 mmol) en 40 mL de DCM se le añadió 1 mL de DIEA y la mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo con 40 mL de NaHCO₃ saturado acuoso, y se extrajo con DCM (40 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo / metanol = 20:1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 17-7 (720 mg, rendimiento del 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,3 (s, 2H), 4,60 - 4,42 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,01 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 2,84 - 2,75 (m, 3H), 2,60 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 2,50 - 2,41 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,93 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H). CL-EM: 563, 565 [M+1]⁺, t_R = 1,422 min.

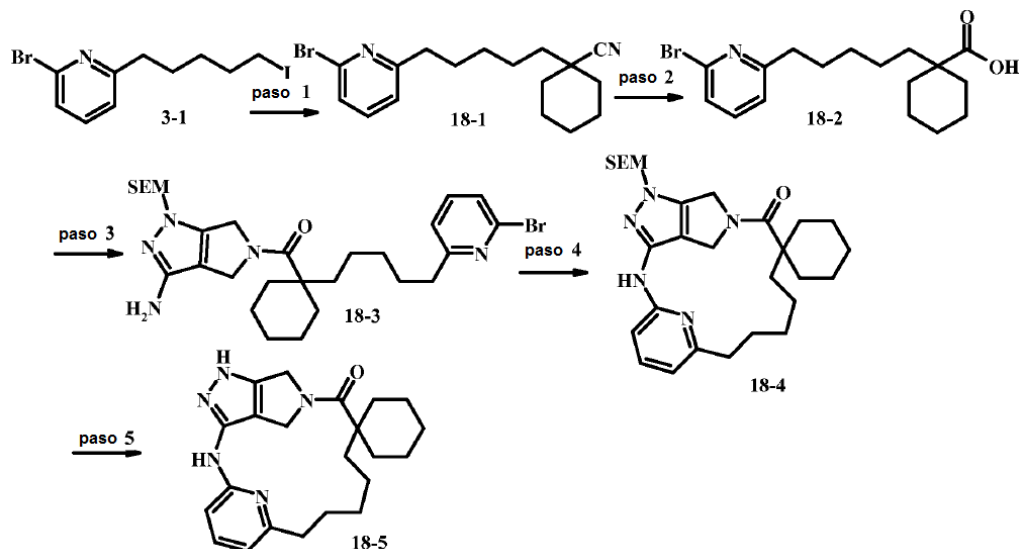
Paso 8:

35 Bajo N₂, el compuesto 17-7 (670 mg, 1,19 mmol), Pd₂(dba)₃ (103 mg, 0,18 mmol), XANTPHOS (206 mg, 0,36 mmol) y tBuONa (161 mg, 1,68 mmol) se agitó en 350 mL de tolueno a 105 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió y se bloqueó con 200 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 20 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 17-8 (254 mg, rendimiento del 41,2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,91 - 5,86 (m, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 2H), 4,82 - 4,56 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 3H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,54 - 2,36 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,08 - 0,86 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)

Paso 9:

50 A la solución de compuesto 17-8 (102 mg, 0,21 mmol) en 10 mL de DCM se le añadió gota a gota 2,5 mL de TFA. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 2 h, luego se vertió en 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se filtró para proporcionar el compuesto 17-9 como un polvo amarillo (130 mg, rendimiento del 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 11,84 (br s, 1H), 9,23 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,50 - 7,30 (m, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,63 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 4,81 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 4,61 - 4,29 (m, 2H), 3,70 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 2,97 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). CL-EM: 353 [M+1]⁺, t_R = 0,284min. HPLC: 98,8 % a 214 nm, 99,2 % a 254 nm, t_R = 3,817 min.

Esquema 18



5 Paso 1:

A una solución de diisopropil amina (851 mg, 8,43 mmol) en THF (20 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadieron n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,79 mL, 7,66 mmol). El baño de hielo seco-acetona se retiró tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una solución de ciclohexanocarbonitrilo (835 mg, 7,66 mmol) en THF (5 mL) se añadió a la solución de LDA preparada anteriormente gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Luego una solución del compuesto 3-1 (904 mg, 2,55 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, luego se vertió en una solución saturada acuosa de NH_4Cl (100 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 100:3) para proporcionar el compuesto 18-1 (512 mg, rendimiento del 60 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 1,95 (d, 2H, $J = 13,0$ Hz), 1,79 - 1,63 (m, 6H), 1,61 - 1,45 (m, 5H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 3H). CL-EM: 335, 337 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,835$ min.

20 Paso 2:

A una solución de compuesto 18-1 (512 mg, 1,53 mmol) en AcOH (20 mL) se le añadió HBr (30 mL, 40 %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7 horas. Luego se enfrió y basificó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 a pH ~ 7 bajo un baño de agua helada, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto 18-2 (430 mg, rendimiento del 79 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 6H), 1,39 - 1,14 (m, 8H). CL-EM: 354, 356 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,702$ min.

30 Paso 3:

A una solución de compuesto 18-2 (390 mg, 1,1 mmol) y HATU (501,5 mg, 1,32 mmol) en DMF seco (10 mL) se le añadió DIEA (426 mg, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. Tras su agitación durante 1 h, se le añadió la amina 1-7 (348,7 mg, 1,36 mmol) y la solución roja resultante se agitó durante toda la noche a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego se calentó hasta $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (50 mL X 3), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 3: 1-2:1 + 1 % TEA) para proporcionar el compuesto 18-3 (460 mg, rendimiento del 70,9 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 5,30 (s, 2H), 4,62 - 4,52 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 6H), 1,49 - 1,26 (m, 10H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). CL-EM: 590, 592 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,866$ min.

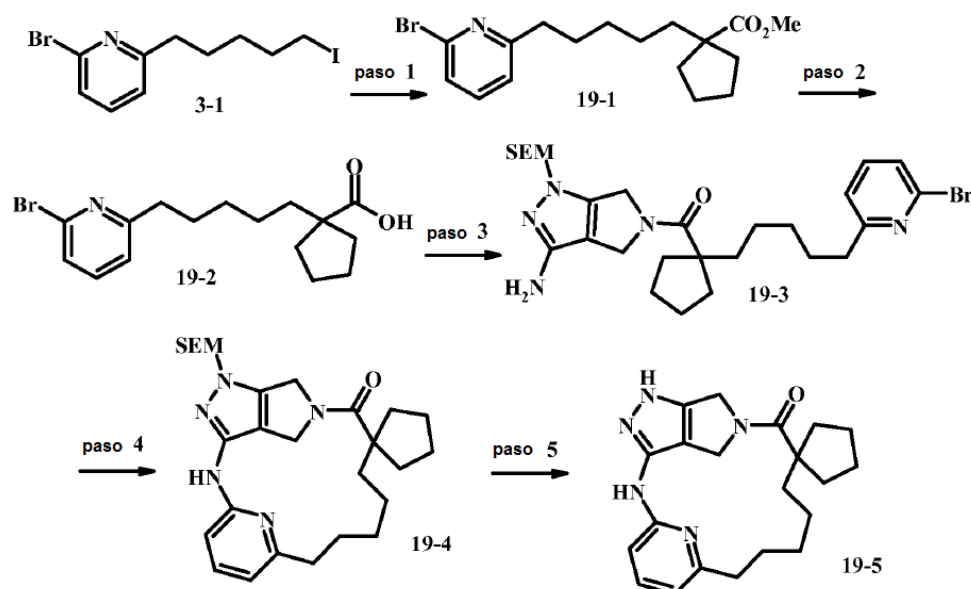
45 Paso 4:

Bajo N_2 , se agitó el compuesto 18-3 (50 mg, 0,085 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,3 mg, 0,013 mmol), XANTPHOS (14,7 mg, 0,025 mmol) y $tBuONa$ (11,4 mg, 0,025 mmol) en 200 mL de tolueno a 105 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se bloqueó con 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 20 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:2 + 1% Et_3N) para proporcionar el compuesto 18-4 (35 mg, rendimiento del 81 %). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,42 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,42 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 4H), 1,58 - 1,433 (m, 12H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,03 - 0,01 (m, 9H). CL-EM: 510 $[M+1]^+$, $t_R = 3,424$ min.

Paso 5:

A una solución de compuesto 18-4 (200 mg, 0,39 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFA (3 mL). La solución amarilla pálido resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió completamente mediante CCF. Luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, se obtuvo el compuesto 18-5 (50 mg, rendimiento del 26 %) como la sal de HCl. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,41 - 1,39 (m, 13H). CL-EM: 380 $[M+1]^+$, $t_R = 4,799$ min. HPLC: 96,68 % a 214 nm, 98,97 % a 254 nm, $t_R = 7,76$ min.

Esquema 19



Paso 1:

A una solución de diisopropilamina (4,23 g, 29,7 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C se le añadió $n-BuLi$ (1,6 M en hexano, 17,1 mL, 27 mmol). El baño de hielo seco-acetona se eliminó tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió hasta -78 °C. Una solución de ciclopentanocarboxilato de metilo (3,4 g, 27 mmol) en THF (15 mL) se añadió a la solución anteriormente preparada de LDA gota a gota a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Luego se le añadió gota a gota una solución de compuesto 3-1 (3,18 g, 9 mmol) y HMPA (1,62 mL, 9 mmol) en THF (35 mL). Después de agitar la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NH_4Cl (250 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 50:1) para proporcionar el compuesto 19-1 (2 g, 63%) como un aceite amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,65 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 7H), 1,49 - 1,40 (m, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 5H). CL-EM: 354, 356 $[M+1]^+$, $t_R = 3,190$ min.

Paso 2:

A una solución de compuesto 19-1 (2,0 g, 5,67 mmol) en 70 mL de agua / 70 mL dioxano se le añadió NaOH (2,3 g). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se evaporó a un volumen pequeño, se añadieron 200 mL agua y la mezcla se ajustó a pH ~ 4 mediante HCl. La mezcla se extrajo con $tBuOMe$ (200 mL X 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para

proporcionar el compuesto 19-2 (1,9 g, rendimiento del 99%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,65 - 1,60 (m, 7H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 5H). CL-EM: 340, 342 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 2,959$ min.

5 Paso 3:

A una solución de compuesto 19-2 (500 mg, 1,475 mmol) en 25 mL DMF se le añadió HATU (616 mg, 1,622 mmol) y DIEA (0,8 mL, 4,866 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se le añadió la amina 1-7 (412 mg, 1,622 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta el residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1 + 0,3% Et_3N) para proporcionar el compuesto 19-3 (560 mg, rendimiento del 66%), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,31 (s, 2H), 4,63 - 4,47 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,63 - 1,60 (m, 8H), 1,32 - 1,23 (m, 6H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). CL-EM: 576, 578 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,794$ min.

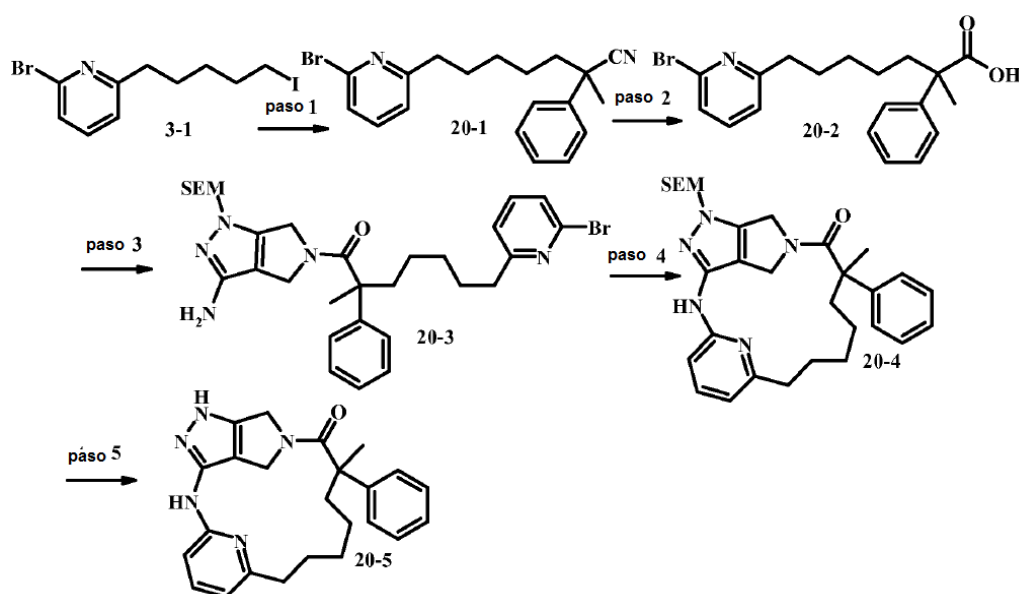
15 Paso 4:

Bajo N_2 , se agitó el compuesto 19-3 (560 mg, 0,974 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 mg, 0,146 mmol), XANTPHOS (169 mg, 0,292 mmol) y $t\text{BuONa}$ (131 mg, 1,363 mmol) en 280 mL de tolueno a 105 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se bloqueó con 200 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 30 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1 a 3:1 + 0,3% Et_3N) para proporcionar el compuesto 19-4 (280 mg, rendimiento del 58%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,42 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 2,34 - 2,29 (m, 2H), 1,84 - 1,79 (m, 4H), 1,68 - 1,62 (m, 6H), 1,54 - 1,51 (m, 4H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,02 (s, 6H), 0,01 (s, 3H). CL-EM: 496 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 3,400$ min.

30 Paso 5:

A la solución de compuesto 19-4 (280 mg, 0,566 mmol) en 15 mL de DCM se añadieron gota a gota 3 mL de TFA. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se vertió en 150 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 9 con carbonato sódico sólido. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 19-5 (210 mg, rendimiento del 100%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,93 - 7,81 (m, 1H), 6,92 (dd, 2H, $J_1 = 16,3$, $J_2 = 8,0$ Hz), 4,60 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz), 2,71 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,69 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 1,57 - 1,54 (m, 6H), 1,36 (s, 4H). CL-EM: 366 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 4,541$ min. HPLC: 97,6 % a 214 nm, 98,6 % a 254 nm, $t_{\text{R}} = 7,530$ min.

40 Esquema 20



45 Paso 1:

45

A una solución de diisopropilamina (940 mg, 9,31 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 5,29 mL, 8,46 mmol). El baño de hielo seco-acetona se retiró tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 2-fenil-propionitrilo (1,11 g, 8,46 mmol) en THF (5 mL) se le añadió a la solución anteriormente preparada de LDA gota a gota a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Luego una solución de 3-1 (1 g, 2,82 mmol) y HMPA (506 mg, 2,82 mmol) en THF (5 mL) se le añadió gota a gota. Después de agitar la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NH₄Cl (100 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 50:1) para proporcionar el compuesto 20-1 (900 mg, rendimiento del 89 %) como un aceite amarillento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,28 (m, 7H), 7,04 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,63 - 1,16 (m, 6H). CL-EM: 357, 359 [M+1]⁺, t_R = 1,777 min.

Paso 2:

A una solución de compuesto 20-1 (900 mg, 2,52 mmol) en AcOH (5 mL) se le añadió HBr (30 mL, 40 %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 145 °C durante 7 horas. Luego se enfrió y se basificó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ s pH ~ 7 bajo un baño de agua helada, se extrajo con acetato de etilo (70 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 7:1) para proporcionar el compuesto 20-2 (746 mg, rendimiento del 78,9 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,28 (m, 6H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 4H). CL-EM: 376, 378 [M+1]⁺, t_R = 1,659 min.

Paso 3:

A una solución de compuesto 20-2 (400 mg, 1,06 mmol) y HATU (485 mg, 1,28 mmol) en DMF seco (10 mL) se le añadió DIEA (411 mg, 3,19 mmol) a temperatura ambiente. Tras su agitación durante 1 h, se le añadió la amina 1-7 (324,5 mg, 1,28 mmol) y la solución roja resultante se agitó durante toda la noche a 25 °C. Luego se calentó hasta 70 °C durante 30 min. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (50 mL X 3), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1 ~ 1:1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 20-3 (420 mg, rendimiento del 64,4 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,26 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,22 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,57 - 4,50 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,70 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,38-1,18 (m, 5H), 0,91 - 0,85 (m, 2H), 0,01 - -0,03 (m, 9H). CL-EM: 612, 614 [M+1]⁺, t_R = 1,803 min.

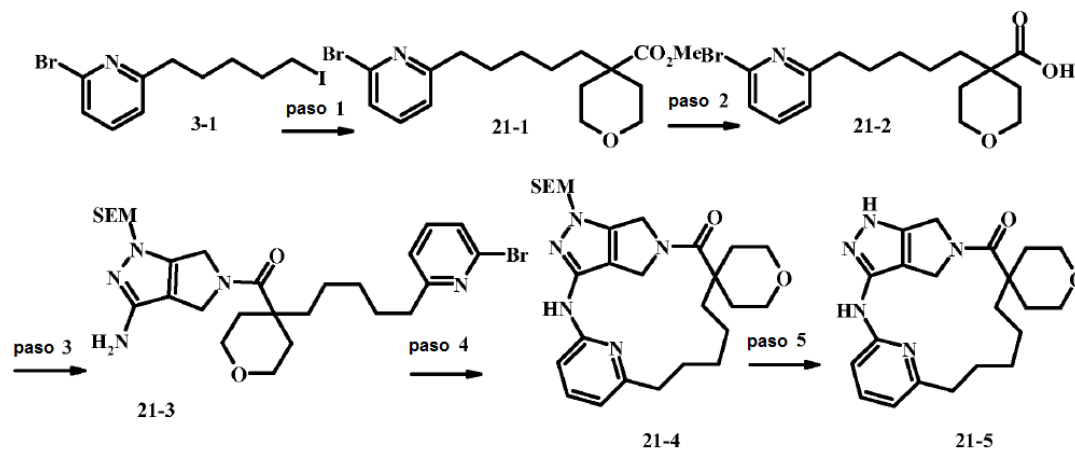
Paso 4:

Bajo N₂, se agitó el compuesto 20-3 (420 mg, 0,69 mmol), Pd₂(dba)₃ (59 mg, 0,10 mmol), XANTPHOS (119,8 mg, 0,21 mmol) y tBuONa (92,8 mg, 0,97 mmol) en 200 mL de tolueno a 105 °C durante 6 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió y se bloqueó con 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 20 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:2 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 20-4 (95 mg, rendimiento del 26 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,20 - 7,18 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,45 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 5H), 1,59 - 1,42 (m, 6H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), 0,00 (d, 9H, J = 4,6 Hz). CL-EM: 532 [M+1]⁺, t_R = 3,329 min.

Paso 5:

A una solución de compuesto 20-4 (120 mg, 0,23 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFA (3 mL). La solución amarilla pálido resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió completamente mediante CCF. Luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, se obtuvo el compuesto 20-5 (28 mg, rendimiento del 24 %) como la sal de HCl. ¹H RMN (301 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 - 7,29 (m, 5H), 7,01 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,97 (s, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,33 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,81 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 2,99 - 2,97 (m, 1H), 2,77 - 2,43 (m, 2H), 2,11 - 1,61 (m, 5H), 1,43 - 1,40 (m, 5H). CL-EM: 402 [M+1]⁺, t_R = 4,453 min. HPLC: 98,73 % a 214 nm, 99,45 % a 254 nm, t_R = 5,91 min.

Esquema 21



5 Paso 1:

A una solución de diisopropilamina (147 mg, 3,3 mmol) en THF (2 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,2 mL, 3,0 mmol). El baño de hielo seco-acetona se retiró tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se le añadió una solución de tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (190 mg, 3,0 mmol) en THF (1 mL) a la solución anteriormente preparada de LDA gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Luego se le añadió una solución de compuesto 3-1 (155 mg, 1 mmol) y HMPA (0,08 mL, 1 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. Después de agitar la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NH_4Cl (50 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 6:1) para proporcionar el compuesto 21-1 (95 mg, 59%) como un aceite amarillo. CL-EM: 370, 372 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,689\text{ min}$.

20 Paso 2:

A una solución de compuesto 21-1 (460 mg, 1,24 mmol) en 20 mL agua / 20 mL dioxano se le añadió NaOH (497 mg). La mezcla resultante se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a un volumen pequeño, se le añadió agua (20 mL) y la mezcla se ajustó a pH ~ 4 mediante HCl. La mezcla se extrajo con tBuOMe (20 mL X 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto 21-2 (410 mg, rendimiento del 93%). CL-EM: 356,358 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,499\text{ min}$.

30 Paso 3:

A una solución de compuesto 21-2 (410 mg, 1,155 mmol) en 10 mL DCM se le añadió HATU (527 mg, 1,386 mmol) y DIEA (0,72 mL, 3,465 mmol). La mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 h y se le añadió la amina 1-7 (352 mg, 1,386 mmol) y la mezcla resultante se agitó a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h, luego se sometió a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1 + 1% Et_3N) para proporcionar el compuesto 21-3 (380 mg, rendimiento del 47%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (t, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 7,4\text{ Hz}$), 5,34 (s, 2H), 4,60 - 4,58 (m, 4H), 4,23 - 3,92 (m, 1H), 3,85 - 3,57 (m, 7H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,26 (d, 2H, $J = 12,8\text{ Hz}$), 1,74 - 1,50 (m, 7H), 1,29 (s, 5H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). CL-EM: 592, 594 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,634\text{ min}$.

40 Paso 4:

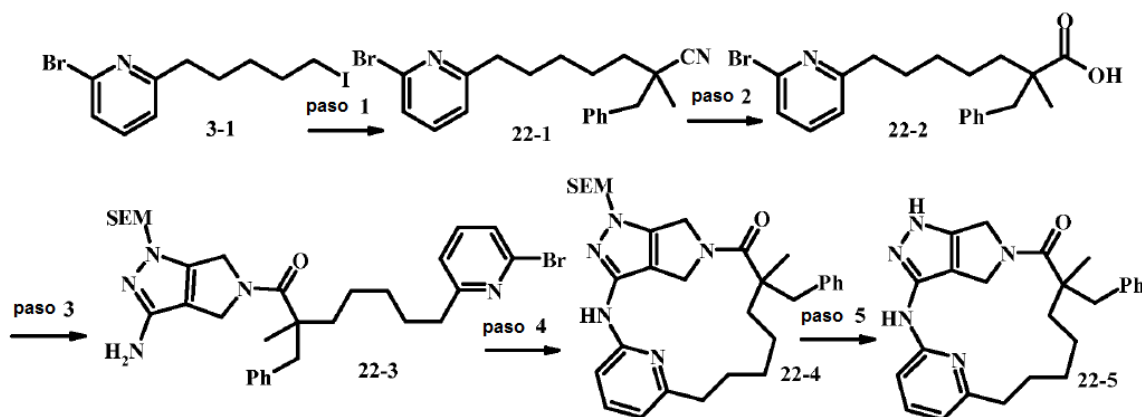
Bajo N_2 , se agitó el compuesto 21-3 (330 mg, 0,558 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48,2 mg, 0,084 mmol), XANTPHOS (97 mg, 0,168 mmol) y tBuONa (75 mg, 0,782 mmol) en 165 mL de tolueno a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se bloqueó con 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 20 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1 + 1% Et_3N) para proporcionar el compuesto 21-4 (190 mg, rendimiento del 66,7%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (t, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 6,53 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 5,43 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,78 - 3,76 (m, 4H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,17 (d, 2H, $J = 13,6\text{ Hz}$), 1,88 - 1,42 (m, 12H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,01 (d, 9H, $J = 3,5\text{ Hz}$). CL-EM: 512 $[\text{M}+1]^+$, $t_{\text{R}} = 1,724\text{ min}$.

50

Paso 5:

A la solución de compuesto 21-4 (210 mg, 0,41 mmol) en 10 mL DCM se le añadió gota a gota 3 mL de TFA. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se vertió en 150 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C y el pH se ajustó a 9 con carbonato sódico sólido. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 21-5 (160 mg, rendimiento del 100%). Una porción del producto (100 mg) se purificó además mediante HPLC preparativa para proporcionar 50 mg de 21-5 puro como la sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 7,4 Hz), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 4H), 2,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,04 (d, 2H, J = 13,7Hz), 1,76 - 1,66 (m, 4H), 1,54 - 1,20 (m, 7H). CL-EM: 382 [M+1]⁺, t_R = 3,462min. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254 nm, t_R = 5,956 min.

Esquema 22



15

Paso 1:

A una solución de diisopropilamina (0,94 mL, 6,6 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 3,8 mL, 6,0 mmol). El baño de hielo seco-acetona se retiró tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió hasta -78 °C. Se le añadió una solución de 2-metil-3-fenil-propionato de metilo (1,02 g, 6,0 mmol) en THF (4 mL) a la solución anteriormente preparada de LDA gota a gota a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Luego una solución de compuesto 3-1 (706 mg, 2 mmol) y HMPA (0,36 mL, 2 mmol) en THF (4 mL) se le añadió gota a gota. Después de agitar la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NH₄Cl (100 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 50:1) para proporcionar el compuesto 22-1 (650 mg, 80%) como un aceite amarillento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,30 - 7,19 (m, 5H), 7,07 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,01 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,77 - 2,66 (m, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,44 - 1,20 (m, 5H), 1,08 (s, 3H). CL-EM: 404, 406 [M+1]⁺, t_R = 1,933 min.

30

Paso 2:

A una solución de compuesto 22-1 (650 mg, 1,61 mmol) en 25 mL agua / 25 ml dioxano se le añadió NaOH (613 mg). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 40 h luego se evaporó a un volumen pequeño, se le añadió 20 mL de agua y la mezcla se ajustó a pH ~ 4 con HCl. La mezcla se extrajo con tBuOMe (20 mL X 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto 22-2 (509 mg, rendimiento del 81%). CL-EM: 390, 392 [M+1]⁺, t_R = 1,734 min.

40

Paso 3:

A una solución de compuesto 22-2 (509 mg, 1,305 mmol) en 15 mL de DCM se le añadió HATU (597 mg, 1,57 mmol) y DIEA (0,69 ml, 3,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se le añadió la amina 1-7 (665 mg, 2,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 16 h, luego se sometió a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 22-3 (620 mg, rendimiento del 76%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 - 7,04 (m, 7H), 5,29 (s, 2H), 4,61 - 4,25 (m, 4H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 11H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 7H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). CL-EM: 626, 628 [M+1]⁺, t_R = 1,828 min.

50

Paso 4:

ES 2 509 590 T3

5 Bajo N₂, el compuesto 22-3 (545 mg, 0,87 mmol), Pd₂(dba)₃ (75 mg, 0,13 mmol), XANTPHOS (150 mg, 0,26 mmol) y tBuONa (117 mg, 1,22 mmol) se agitó en 380 mL de tolueno a 105 °C durante 5,5 h. Luego la reacción se enfrió y se bloqueó con 100 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron con 20 mL de tolueno. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1 + 1% Et₃N) para proporcionar el compuesto 22-4 (274 mg, rendimiento del 47%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 6,67 - 6,45 (m, 3H), 5,46 - 5,31 (m, 2H), 4,94 - 4,56 (m, 3H), 4,27 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 2,94 - 2,51 (m, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,38 (m, 8H), 1,10 - 0,78 (m, 3H), 0,01 (s, 9H). CL-EM: 546 [M+1]⁺, t_R = 1,943 min.

Paso 5:

15 A la solución de compuesto 22-4 (260 mg, 0,48 mmol) en 10 mL de DCM se le añadió gota a gota 2,5 mL de TFA. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se vertió en 150 mL de bicarbonato sódico saturado acuoso a 0 °C y el pH se ajustó a 9 con carbonato sódico sólido. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 22-5 (209 mg, rendimiento del 100%) como la sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,23 - 7,00 (m, 7H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 2,97 - 2,71 (m, 4H), 2,02 - 1,78 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 - 0,99 (m, 2H). CL-EM: 416 [M+1]⁺, t_R = 4,768min. HPLC: 98,1 % a 214 nm, 98,7 % a 254 nm, t_R = 5,73 min.

Información del ensayo JAK

25 Determinación de CI₅₀ de la inhibición de la quinasa Janus (JAK):

Las enzimas y sustrato peptídico utilizado se describen a continuación:

30 JAK1: dominio quinasa humana recombinante (866-1154) de Invitrogen (Nº Cat. PV4774)
JAK3: dominio quinasa humana recombinante (810-1124) de producción propia por Roche Palo Alto
JAK2: dominio quinasa humana recombinante (808-1132) de Millipore (Nº Cat. 14-640)
Sustrato: N-terminal del péptido 14-mero biotinilado derivado del bucle de activación de JAK1 con la secuencia del sustrato peptídico: biotina-KAIETDKEYTVDK

35 Las condiciones de ensayo utilizados se describen a continuación:

Tampón de ensayo: tampón JAK quinasa: Hepes 50 mM [pH 7,2], MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, BSA 1 mg / ml. El ensayo se lleva a cabo en este tampón.

40 Formato de ensayo: La actividad quinasa de las tres quinasas JAK se mide usando un ensayo radiactivo, de punto final y trazas de ³³P-ATP. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos.

Método experimental:

45 Todas las concentraciones son finales en la mezcla de reacción y todas las incubaciones se realizan a temperatura ambiente. Los pasos del ensayo se describen a continuación:

Los compuestos se diluyen en serie en DMSO 100% comenzando normalmente a una concentración 10x de 1 mM. La concentración final de DMSO en la reacción es del 10%.

50 Los compuestos se preincubaron con enzima (JAK3 0,1 nM, JAK2 1 nM, JAK1 5nM) durante 10 minutos.

Las reacciones se iniciaron mediante la adición de un cóctel de los dos sustratos (ATP y péptido premezclados en el tampón JAK quinasa). En los ensayos JAK1 / JAK2 / JAK3, se utilizan ATP y el péptido a unas concentraciones de 1,5 μM y 50 μM, respectivamente.

La duración del ensayo para JAK2 y JAK3 es de 20 minutos. El ensayo JAK1 se lleva a cabo durante 45 minutos. Con las tres enzimas, las reacciones se terminaron mediante la adición de EDTA 0,5 M a una concentración final de 100 mM.

60 Se transfieren 25 μL de las reacciones finalizadas a 150 μL de una suspensión de perlas al 7,5% (v / v) de sefarsa recubiertas de estreptavidina en tampón fosfato salino 1x libre de MgCl₂ y CaCl₂ que contiene 50 mM de EDTA en placas de 96 pocillos de 1,2 μm de filtro MultiScreen-BV.

65 Después de una incubación de 30 minutos, las cuentas se lavan al vacío con los siguientes tampones:

ES 2 509 590 T3

3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M.

3 a 4 lavados con 200 μ l de NaCl 2M más 1% (v / v) de ácido fosfórico.

1 lavado con agua.

- 5 Las placas lavadas se secaron en un horno a 60 °C durante 1 a 2 horas. Se añadió 70 μ l de líquido de centelleo Microscint 20 a cada pocillo de la placa de filtros y después de al menos 30 minutos de incubación, se mide el conteo radiactivo en un contador de centelleo de microplacas Perkin Elmer.

Los resultados representativos de CI_{50} (μ M) están en la Tabla II a continuación:

10

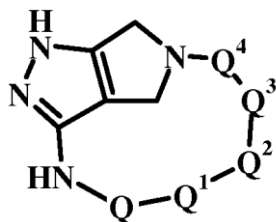
Compuesto	CI_{50} (μ M) enzima JAK3	Compuesto	CI_{50} (μ M) enzima JAK3
I-1	0,915	I-10	0,343
I-2	0,795	I-11	0,487
I-3	>10	I-12	0,0426
I-4	0,280	I-13	0,0928
I-5	0,530	I-14	4,21
I-6	0,502	I-15	0,444
I-7	0,811	I-16	>1
I-8	1,04	I-17	>1
I-9	>3	I-18	10

15

La Invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ejemplo e ilustración y con el propósito de proporcionar claridad y comprensión. Será obvio para un experto en la materia que los cambios y modificaciones se pueden practicar dentro del alcance de las reivindicaciones anexadas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no debe, por lo tanto, determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones anexadas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones se refieren.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



I

5

en el que:

Q es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más Q';

10

Q' es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, o haloalcoxi C₁₋₆;

Q¹ es O o C(Q¹)₂;

15

cada Q¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, o haloalcoxi C₁₋₆;

Q² es (C(Q²))_n, N(Q²), o C(Q²)₂C(Q²)₂;

20

cada Q² es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, o haloalcoxi C₁₋₆,

o Q² y Q³ juntos forman un anillo heterocíclico;

25

n es 2, 3 ó 4;

Q³ es O, N(Q³), C(Q³)₂, carbociclilo o heterociclilo;

30

cada Q³ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, o haloalcoxi C₁₋₆;

o ambos Q³ juntos forman un anillo carbocíclico espirocíclico o anillo heterocíclico; y

35

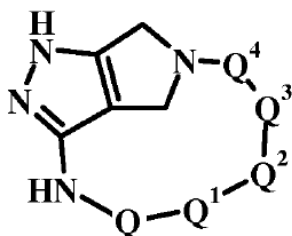
Q⁴ es C(=O) o S(=O)₂;

con la condición de que cuando Q² es N(Q²), entonces Q³ no es N(Q³),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1 que posee la Fórmula II:



I'

en el que:

45

Q es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más Q';

Q' es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, o haloalcoxi C₁₋₆;

50

Q¹ es O o C(Q¹)₂;

cada Q^1 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ;

Q^2 es $(C(Q^2)_2)_n$, $N(Q^2)$, o $C(Q^2)_2C(Q^2)_2$;

5 cada Q^2 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ,

o Q^{2n} y Q^{3i} juntos forman un anillo heterocíclico;

10 n es 2, 3 ó 4;

Q^3 es O, $N(Q^3)$, $C(Q^3)_2$;

15 cada Q^3 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ;

o ambos Q^3 juntos forman un anillo carbocíclico espirocíclico o anillo heterocíclico; y

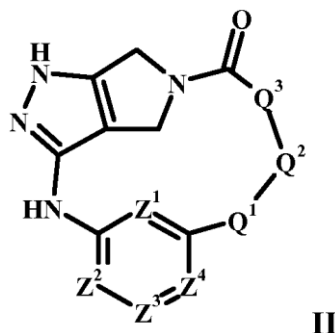
20 Q^4 es $C(=O)$ o $S(=O)_2$;

con la condición de que cuando Q^2 es $N(Q^2)$, entonces Q^3 no es $N(Q^3)$,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que Q es piridina.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que posee la Fórmula II:



30 En el que: cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son independientemente $C(Z')$ o N;

35 cada Z es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ;

Q^1 es O o $C(Q^1)_2$;

40 cada Q^1 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ;

Q^2 es $(C(Q^2)_2)_n$, $N(Q^2)$, o $C(Q^2)_2C(Q^2)_2$;

45 cada Q^2 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} ;

o Q^{2n} y Q^{3i} juntos forman un anillo heterocíclico;

50 n es 2, 3, 4 o 5;

Q^3 es O, $N(Q^3)$, $C(Q^3)_2$, carbociclilo, o heterociclilo;

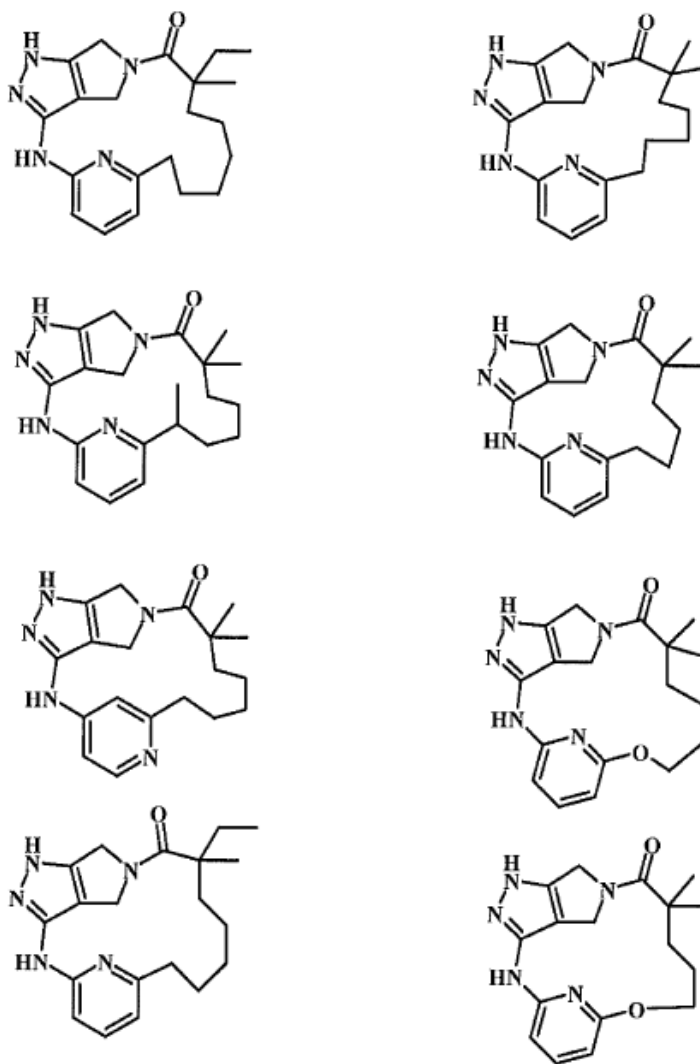
cada Q^3 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alcoxi C_{1-6} , fenilo, bencilo o haloalcoxi C_{1-6} ;

55

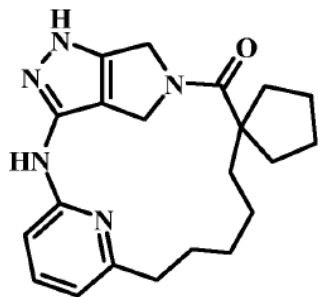
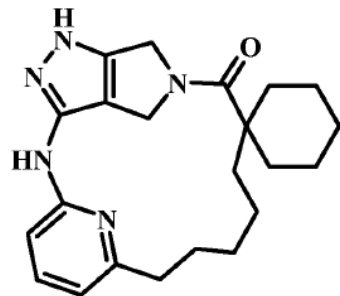
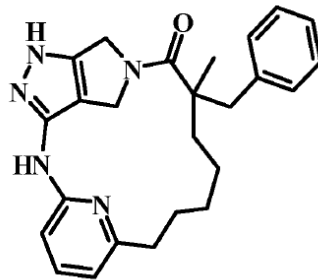
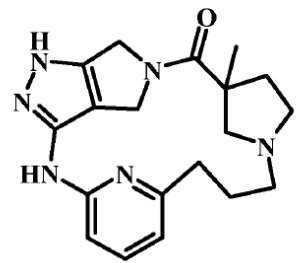
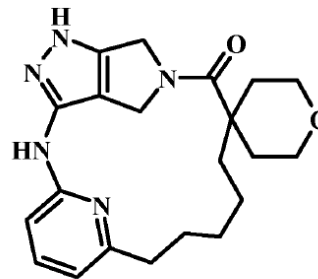
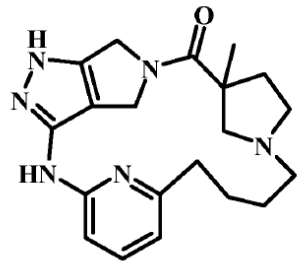
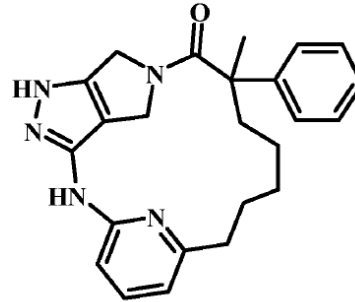
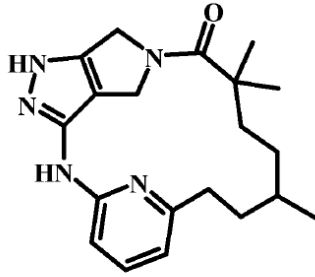
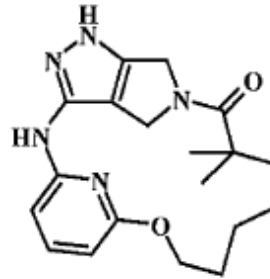
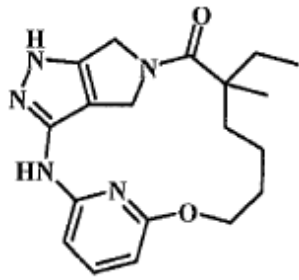
o ambos Q^3 juntos forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico espirocíclico; y con la condición de que cuando Q^2 es $N(Q^2)$, entonces Q^3 no es $N(Q^3)$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q^4 es $C(=O)$.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q^3 es $C(CH_3)_2$ o $C(CH_3)(CH_2CH_3)$.
- 10
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q^1 es CH_2 .
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q^1 es O .
- 15
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Q^2 es $C(CH_2)_n$.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 2.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 3.
- 20
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 4.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:



25



y

5 14. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para utilizar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.