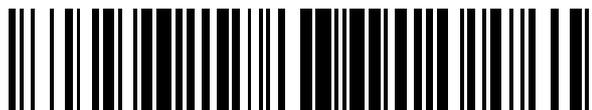


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 601**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73	(2006.01)	C07D 241/12	(2006.01)	C07D 217/16	(2006.01)
C07D 213/84	(2006.01)	C07D 213/12	(2006.01)		
C07D 213/38	(2006.01)	C07D 213/61	(2006.01)		
C07D 213/65	(2006.01)	C07D 307/80	(2006.01)		
C07D 333/58	(2006.01)	C07D 213/36	(2006.01)		
C07D 215/14	(2006.01)	A61K 31/343	(2006.01)		
C07D 333/28	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)		
C07D 239/26	(2006.01)	A61K 31/47	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/US2013/069056**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074775**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13802757 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2917181**

54 Título: **Derivados de heteroarilo y sus usos**

30 Prioridad:

09.11.2012 US 201261724337 P

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

29.05.2020

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE
(100.0%)
20 route de Pré-Bois, ICC
1215 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**HEFFERNAN, GAVIN, DAVID;
JACOBUS, DAVID, PENMAN;
SAIONZ, KURT, WILLIAM;
SCHIEHSER, GUY, ALAN;
SHIEH, HONG-MING y
ZHAO, WENYI**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 763 601 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

Derivados de heteroarilo y sus usos

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos antipalúdicos y su uso contra los protozoos del género *Plasmodium*, incluidas las cepas de Plasmodia resistentes a fármacos. Esta invención se refiere además a composiciones que contienen tales compuestos.

10

ANTECEDENTES

La malaria es una enfermedad febril infecciosa causada por los protozoos del género *Plasmodium*, que son parásitos de los glóbulos rojos y se transmiten por las picaduras de mosquitos infectados del género *Anopheles*. La enfermedad se caracteriza por ataques de escalofríos, fiebre y sudoración, que ocurren en intervalos que dependen del tiempo requerido para el desarrollo de una nueva generación de parásitos en el cuerpo. Después de la recuperación de un ataque agudo, la enfermedad tiene una tendencia a volverse crónica, con recaídas ocasionales. Hay cuatro especies humanas: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) y *Plasmodium ovale* (*P. ovale*).

15

20

Entre las diversas formas de malaria humana, la malaria causada por *P. falciparum*, caracterizada por síntomas constitucionales severos y algunas veces causando la muerte, es responsable de la mayor parte de la mortalidad en humanos. La especie *P. falciparum* es peligrosa no solo porque digiere la hemoglobina de los glóbulos rojos, sino también porque cambia las propiedades adhesivas de la célula que habita, lo que hace que la célula se adhiera a las paredes de los vasos sanguíneos. Esto se vuelve peligroso cuando las células sanguíneas infectadas se adhieren a los vasos sanguíneos, obstruyendo el flujo sanguíneo. La enfermedad es prevalente en áreas tropicales y subtropicales del mundo, incluida la región amazónica de Brasil, África oriental y meridional y el sudeste asiático. Según el Informe mundial de la malaria de 2011, de la Organización Mundial de la Salud, hubo 216 millones de casos de malaria en 2010 y el 81% de ellos fueron en la Región de África de la OMS. Hubo un estimado de 655.000 muertes relacionadas con la malaria en 2010. El 86% de las víctimas eran niños menores de 5 años.

25

30

La malaria ha sido tratada con varios fármacos a lo largo de la historia reciente, incluyendo combinaciones de fármacos. Sin embargo, la aparición de cepas de malaria resistentes a los fármacos se ha convertido en un problema importante en el tratamiento de la malaria. La OMS recomienda artemisininas en combinación con otras clases de antipalúdicos (terapias de combinación basadas en artemisinina (ACT)) como el tratamiento de primera línea para la malaria causada por *P. falciparum*. La aparición de *P. falciparum* resistente a las artemisininas, confirmada en la frontera entre Camboya y Tailandia en 2009 y sospechada en partes de Myanmar y Vietnam, destaca la necesidad crítica de nuevos fármacos contra la malaria a partir de nuevas clases químicas.

35

40

Desde el trabajo original de Burckhalter (Burckhalter, J. H., y col., J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1894-1901 y J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363-1373), los aminoalquil fenoles se han estudiado ampliamente como agentes antipalúdicos (véase Wiselogle, F. Y., Ed.; Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945, volúmenes I y II, Edwards Bros., Ann Arbor, Mich. y Duncan, W. G., y col., J. Med. Chem. 1969, 12, 711-712). La optimización del molde original de α -(dialquilamino)-o-cresol condujo a la identificación de WR-194,965 (Schmidt, L. H., y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1978, 14, 672-679, Peters, W., y col., Annals of Tropical Medicine & Parasitology 1984, 78, 561-565, y 1984, 78, 567-579) que se describió en ensayos clínicos en humanos (Karle, J. M., y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988, 32, 540-546). Otras modificaciones involucraron la adición de la fracción antipalúdica 4-aminoquinolina conocida al molde de aminoalquilfenol y condujeron a la identificación de compuestos antipalúdicos como la amodiaquina (Burckhalter, JH, y col., J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363-1373) y Tebuquine (Werbel, L. M., y col., J. Med. Chem. 1986, 29, 924-939). Recientemente, se han informado 3,5-disalustituidos-2-aminoalquilfenoles con actividad antipalúdica (Patente de los EE.UU. No. 7.589.127, concedida el 15 de septiembre de 2009 y Powles, M. A., y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012, 56, 2414-2419). El documento WO 2004/000783 A1 describe los compuestos de aminoalquilfenol antipalúdicos de base de Mannich y su uso contra los protozoos del género *Plasmodium*, particularmente las cepas emergentes de *Plasmodia* resistente a los fármacos.

45

50

55

Aún se necesitan nuevos compuestos antipalúdicos con una potencia excepcional, alta actividad contra cepas resistentes y buenos perfiles de seguridad.

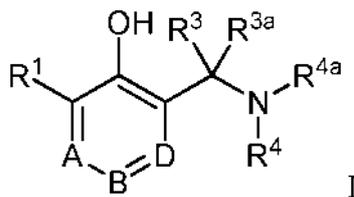
RESUMEN

60

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento de la malaria, incluida la malaria resistente a los fármacos. Los compuestos de esta invención son agentes antiprotozoarios efectivos *in vitro* e *in vivo* contra protozoos del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. bergei*, etc.), el agente infeccioso responsable de la malaria.

65

La presente invención está dirigida a los compuestos de la Fórmula I:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los mismos, en los que

- 5
 10
 15
 20
 25
- R¹ es piridilo, pirimidinilo o piracinilo, unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R⁵ o en los que R¹ estiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R⁵;
- A, B y D son CH y B es CR²;
- cada R² es independientemente alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, halo, ciano o -SO₂C₁₋₆ alquilo;
- R³ y R^{3a} son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₁₀;
- R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₁₋₁₀, C₁₋₁₀alqC₃₋₁₀cicloalquilo o C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a}, en los que R⁷ y R^{7a} son independientemente H o alquilo C₁₋₁₀; o R⁴ y R^{4a}, junto con el nitrógeno a través del cual están unidos, forman un anillo de piperdinilo, piperacinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperacinilo está opcionalmente sustituido con R⁶;
- cada R⁵ es independientemente halo, ciano, hldroxi, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, cicloalqui C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, pirrolidinilo, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₁₀ o dialquilsulfamoilo C₁₋₁₀; y R⁶ es alquilo C₁₋₁₀ o acetilo;
- en el que el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático multicíclico mono-, di-, u otro que tiene de 3 a 50 átomos de carbono y que incluye al menos un miembro del anillo heteroátomo, siendo cada miembro del anillo heteroátomo independientemente azufre, oxígeno o nitrógeno y que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono.
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30
 35

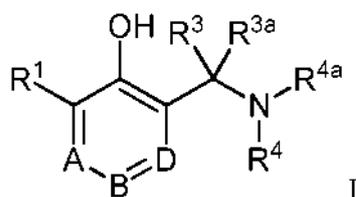
La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de tratamiento de la malaria en un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente el compuesto de la Fórmula I o la composición farmacéutica de la misma. La invención también se refiere a al menos un agente que es amodiaquina, arteéter, artefleno, artemetero, artemisinina, artesunato, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dihidroartemisinina, doxiciclina, halofantrina, lumefantrina, mefloquina, pamaquina, piperaquina, primaquina, proguanilo, pirimetamina, pironaridina, quinina, tafenoquina o una combinación de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar la malaria en un paciente, en el que el procedimiento comprende la administración conjunta de al menos un agente con un compuesto de la Fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

40
 45

Debe entenderse que esta invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, no se limita a los productos, procedimientos, condiciones o parámetros específicos descritos y/o mostrados en esta invención, y que la terminología utilizada en esta solicitud tiene la finalidad de describir realizaciones particulares solo a modo de ejemplo. De manera similar, a menos que se indique específicamente lo contrario, cualquier descripción de un posible mecanismo o modo de acción, o motivo de mejora, debe ser solo ilustrativa, y la presente invención no se limita por la exactitud o inexactitud de cualquier mecanismo, modo de acción o motivo de mejora sugeridos.

La presente invención está dirigida a los compuestos de la Fórmula I:



50

en el que

R¹ es piridilo, pirimidinilo o piracinilo unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, or 3 R⁵ o

en los que R¹ estiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R⁵;

A, B y D son CH y B es CR²;

R² es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, halo, ciano o -SO₂C₁₋₆ alquilo;

R³ y R^{3a} son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ o

R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₁₋₁₀, C₁₋₁₀alqC₃₋₁₀cicloalquilo o

C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a}, en el que R⁷ y R^{7a} son independientemente H o alquilo C₁₋₁₀; o

R⁴ y R^{4a}, junto con el nitrógeno a través del cual están unidos, forman un anillo de piperdinilo, piperacinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperacinilo está opcionalmente sustituido con R⁶;

cada R⁵ es independientemente halo, ciano, hldroxi, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, cicloalqui C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, pirrolidinilo, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₁₀ o dialquilsulfamoilo C₁₋₁₀; y

R⁶ es alquilo C₁₋₁₀ o acetilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los compuestos de la Fórmula I también están dentro del alcance de la invención.

En los compuestos de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los mismos, A y D son CH, y B es CR².

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R³ y R^{3a} son cada uno H. En algunas realizaciones, R³ es H y R^{3a} es alquilo C₁₋₁₀. En otras realizaciones más, R³ es H y R^{3a} es alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo, preferiblemente metilo.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R⁴ es *tert*-butilo y R^{4a} es H. En otras realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo y R^{4a} es H o alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, trifluometilpropilo, y R^{4a} es H o alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀ y R^{4a} es H o alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es C₁₋₁₀alqC₃₋₁₀cicloalquilo y R^{4a} es H o alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a} y R^{4a} es H o alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo, y en las que R⁷ y R^{7a} son independientemente H o alquilo C₁₋₁₀. Los ejemplos de C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a} incluyen, por ejemplo, -(CH₂)_xN(Et)₂, -(CH₂)_xN(Me)(Et), -(CH₂)_xNH(Et), en los que x es 1-10, preferentemente 1-5, 1-4, 1-3, 1, o 2.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R² es alquilo C₁₋₁₀, preferentemente *tert*-butilo.

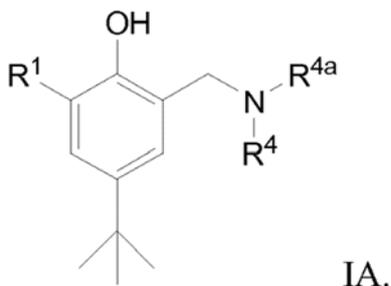
En algunas realizaciones, R⁴ y R^{4a} junto con el nitrógeno, a través del cual se unen, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de anillo, por ejemplo, para formar un anillo de piperdinilo, piperacinilo, pirrolidinilo o morfolinilo. En algunas realizaciones, un carbono del anillo heterocíclico se reemplaza con NR⁶, O, S o SO₂, y cualquier átomo del anillo de carbono puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀. Donde un carbono del anillo heterocíclico se reemplaza con NR⁶, R⁶ es preferentemente alquilo C₁₋₁₀ o acetilo.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula II incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo. En ciertas realizaciones, el grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo se sustituye con 1, 2 o 3 R⁵. En otras realizaciones, R¹ es quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazolilo o metilpirazolilo. En algunas realizaciones, el quinolinilo, el isoquinolinilo, el benzotiofenilo, el benzofuranilo, el pirazolilo o el metilpirazolilo se sustituye con 1, 2 o 3 R⁵. En algunas realizaciones, R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazolilo o metilpirazolilo sustituido con 1, 2 o 3 R⁵. Las limitaciones preferidas para R⁵, en estas realizaciones, son haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, -CF₃, halo, cicloalquilo C₃₋₁₀, por ejemplo, ciclopropilo, alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *tert*-butilo, -CN, alcoxi C₁₋₁₀, por ejemplo, metoxi, etoxi y propoxi.

Las realizaciones preferidas de la Fórmula I incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, en los que A y D son CH, y B es CR²; R³ y R^{3a} son H; R⁴ es *tert*-butilo y R^{4a} es H; R² es *tert*-butilo y R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, en los que A y D son CH, y B es CR²; R³ y R^{3a} son H; R⁴ es tert-butilo y R^{4a} es H; R² es tert-butilo; y R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Los compuestos preferidos de la Fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula IA:



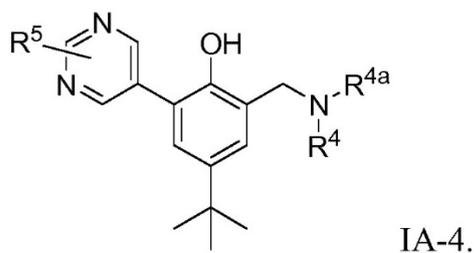
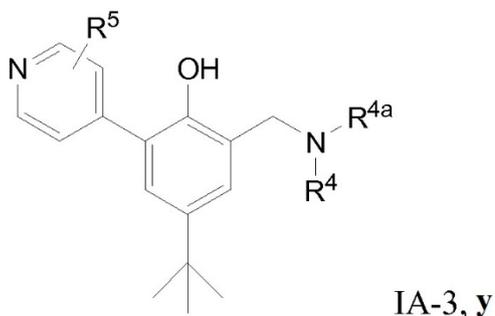
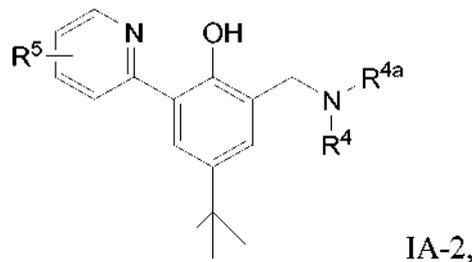
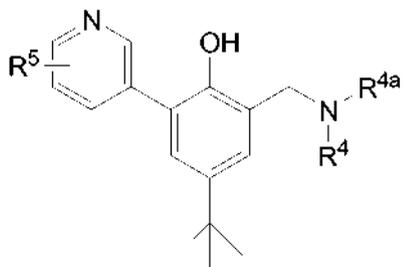
Los compuestos preferidos de la Fórmula IA incluyen aquellos en los que R¹ es piridilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazolilo, piracinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Los compuestos preferidos de la Fórmula IA también incluyen aquellos en los que R¹ es tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazolilo, piracinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

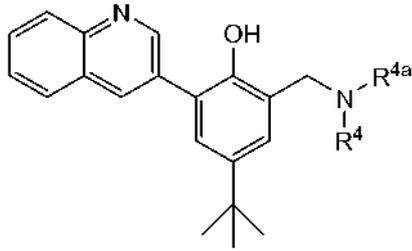
Otros compuestos preferidos de la Fórmula IA incluyen aquellos en los que R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula IA, R⁴ y R^{4a} junto con el nitrógeno a través del cual se unen, forman un anillo de piperidinilo, piperacinilo, pirrolidinilo o morfolinilo.

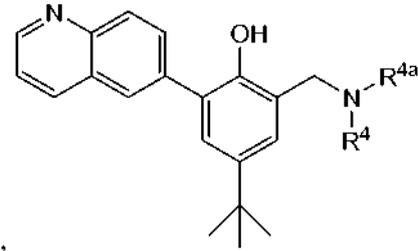
Los compuestos ejemplares de la fórmula IA incluyen:



Otros compuestos ejemplares de la fórmula IA incluyen:

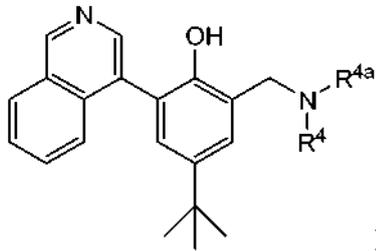


IA-4,

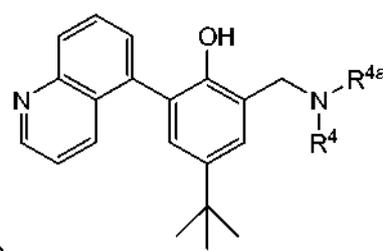


IA-5,

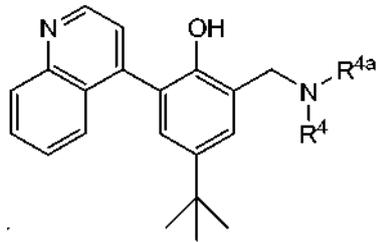
EP 2 917 181 B1



IA-6,



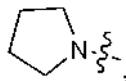
IA-7,



IA-8,

5 en el que cada quinolinilo o isoquinolinilo de IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 o IA-8 se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁵.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de la Fórmula IA, R⁵, cuando está presente, es -CF₃, F, Cl, Br, -NH₂, alquilo -OC₁₋₆, -CN, -N(CH₃)₂, alquilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀,

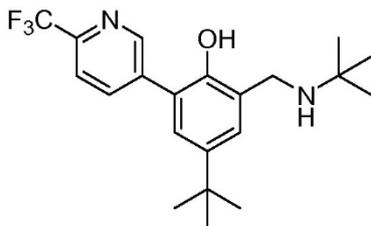


10

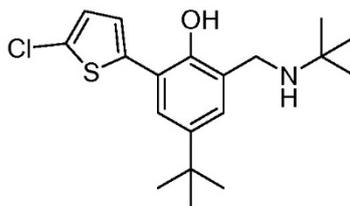
o cicloalquilo -C₃₋₆.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen:

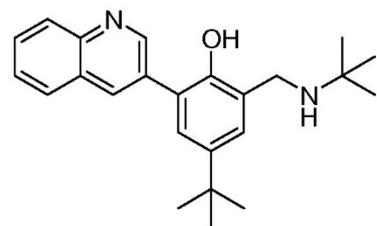
15



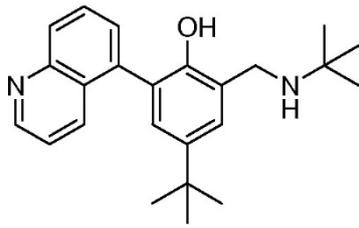
Ejemplo 1



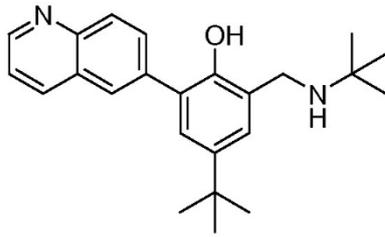
Ejemplo 2



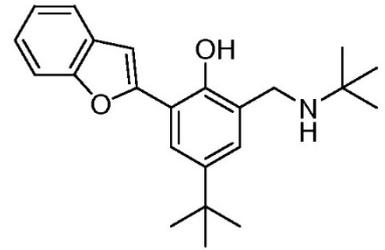
Ejemplo 3



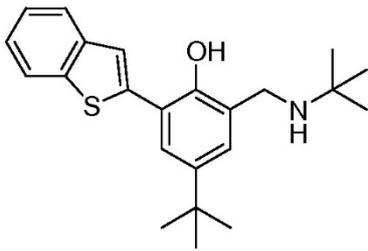
Ejemplo 4



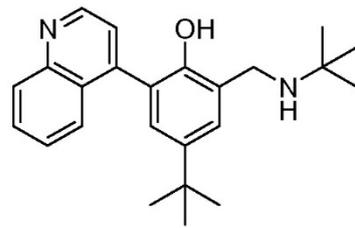
Ejemplo 5



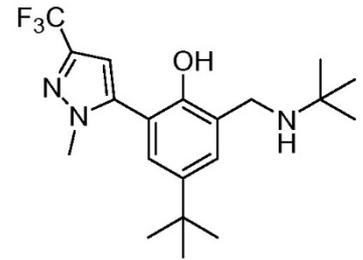
Ejemplo 6



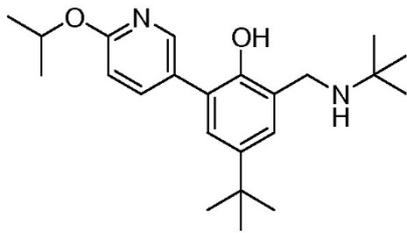
Ejemplo 7



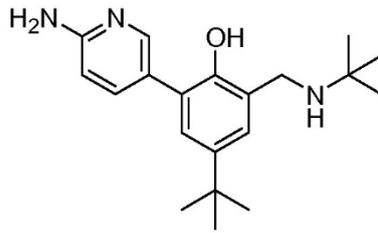
Ejemplo 8



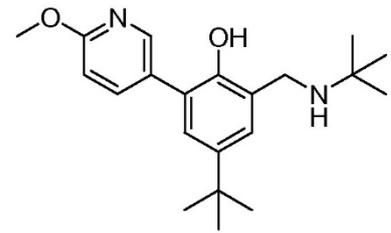
Ejemplo 9



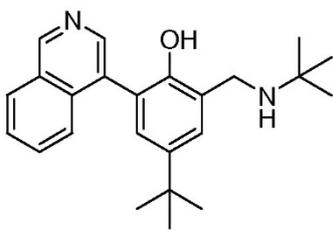
Ejemplo 10



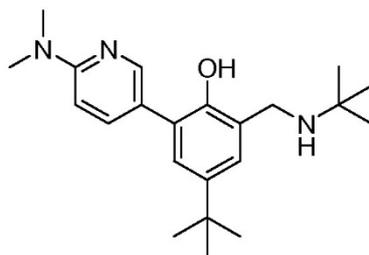
Ejemplo 11



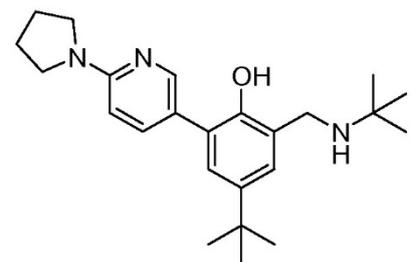
Ejemplo 12



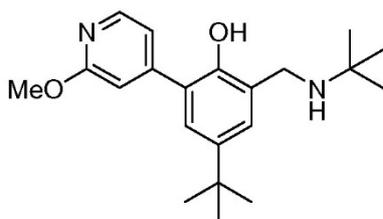
Ejemplo 13



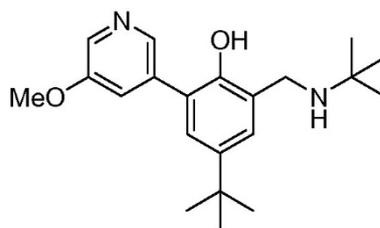
Ejemplo 14



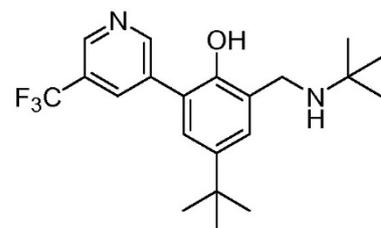
Ejemplo 15



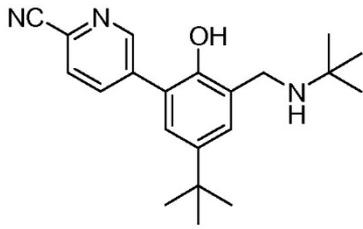
Ejemplo 16



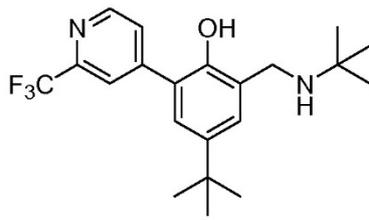
Ejemplo 17



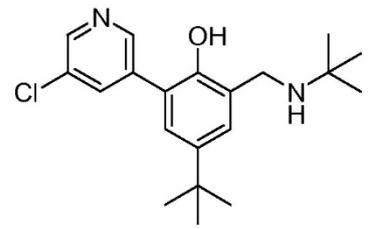
Ejemplo 18



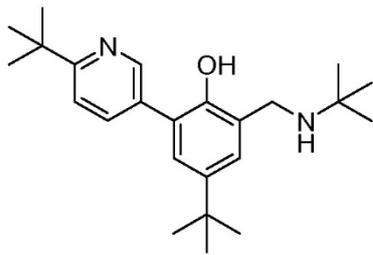
Ejemplo 19



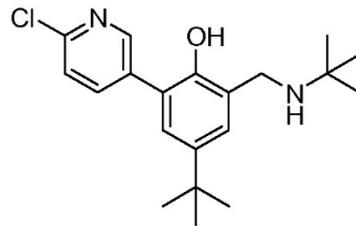
Ejemplo 20



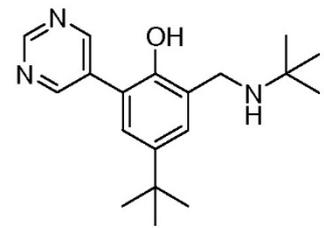
Ejemplo 21



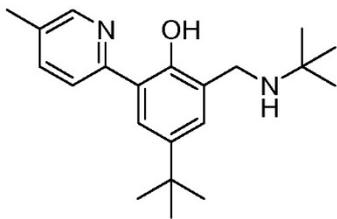
Ejemplo 22



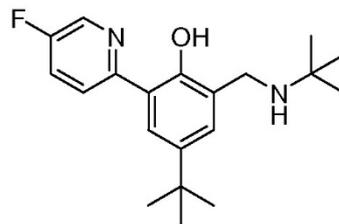
Ejemplo 23



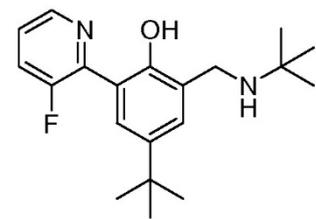
Ejemplo 24



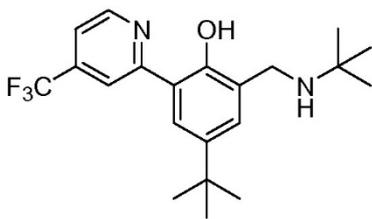
Ejemplo 25



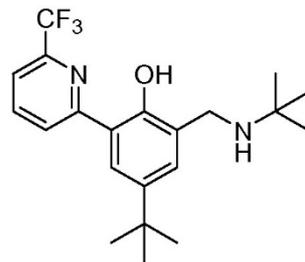
Ejemplo 26



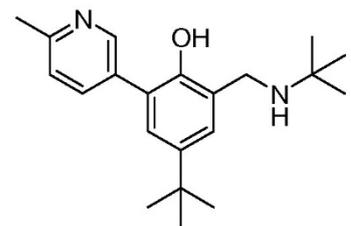
Ejemplo 27



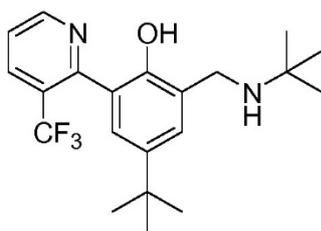
Ejemplo 28



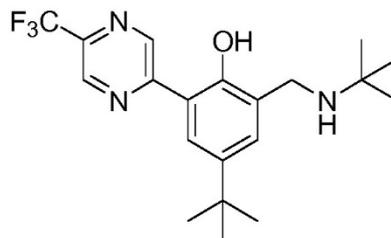
Ejemplo 29



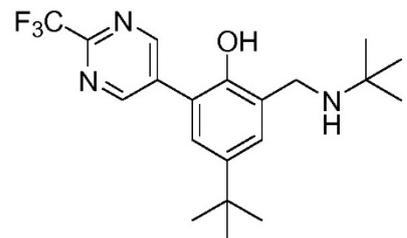
Ejemplo 30



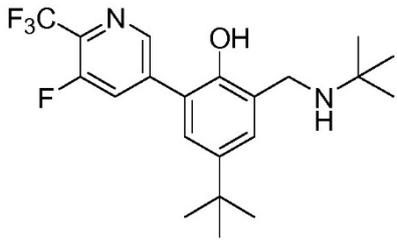
Ejemplo 31



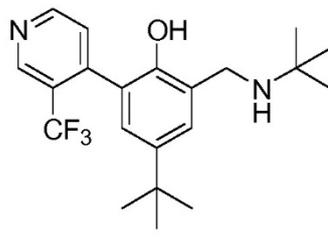
Ejemplo 32



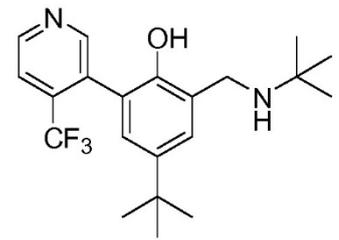
Ejemplo 33



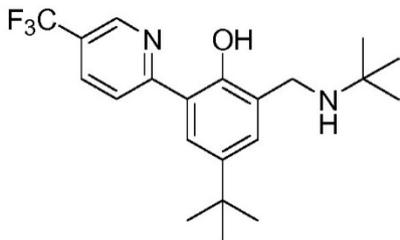
Ejemplo 34



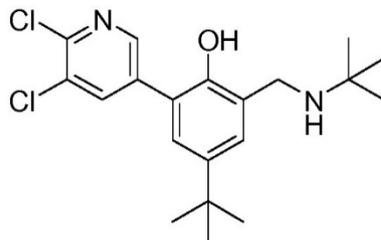
Ejemplo 35



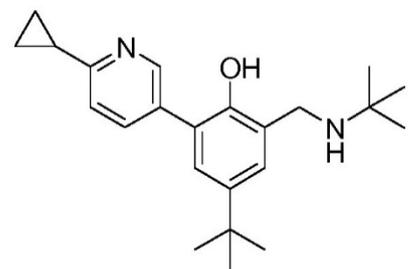
Ejemplo 36



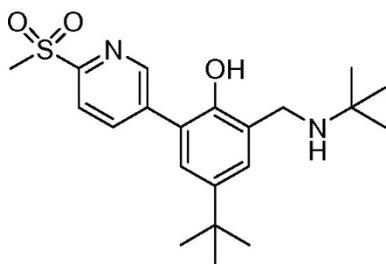
Ejemplo 40



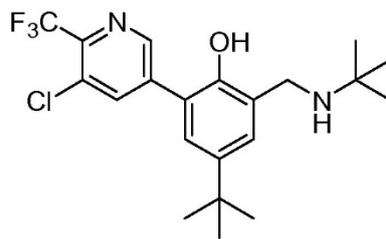
Ejemplo 41



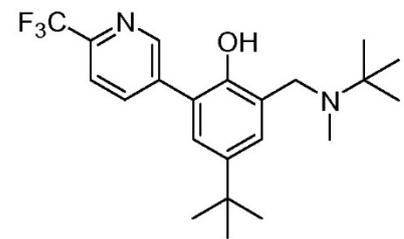
Ejemplo 42



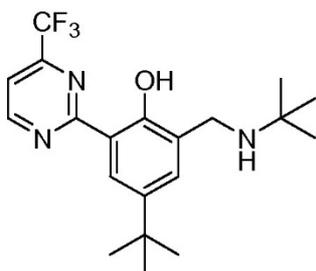
Ejemplo 43



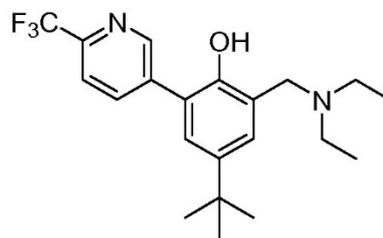
Ejemplo 44



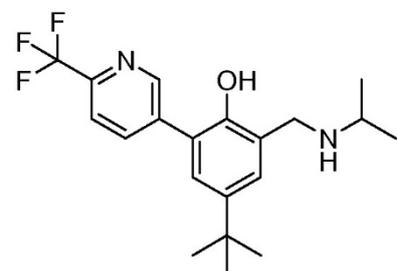
Ejemplo 45



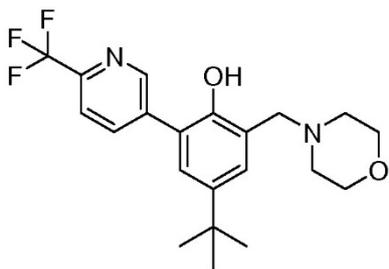
Ejemplo 46



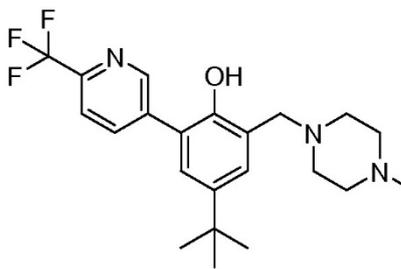
Ejemplo 47



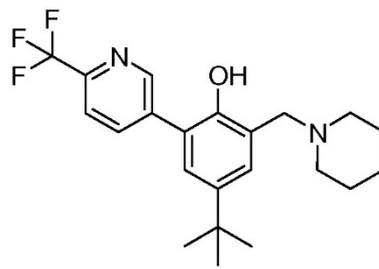
Ejemplo 48



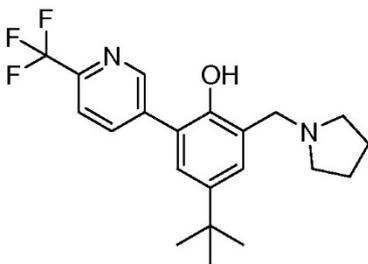
Ejemplo 49



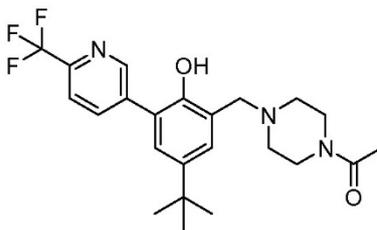
Ejemplo 50



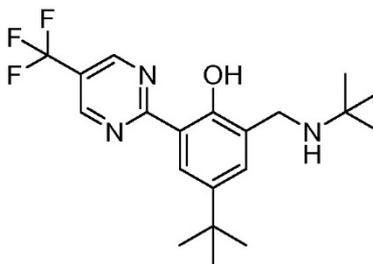
Ejemplo 51



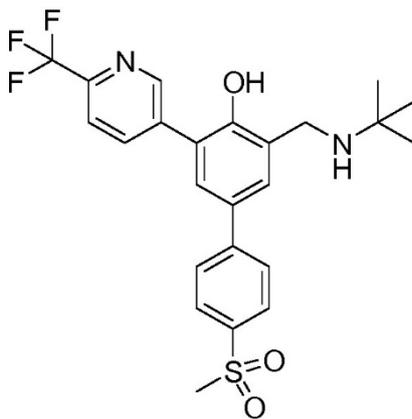
Ejemplo 52



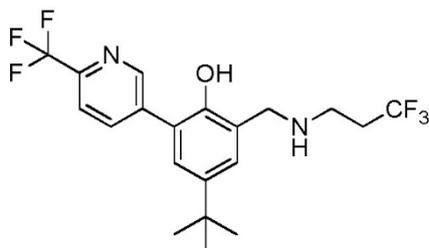
Ejemplo 53



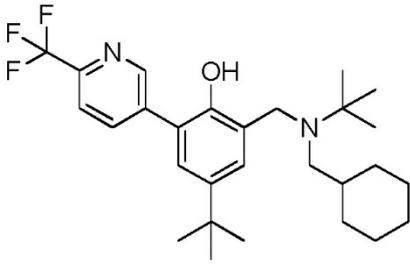
Ejemplo 54



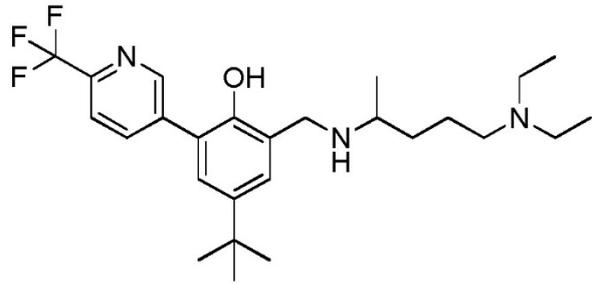
Ejemplo 55



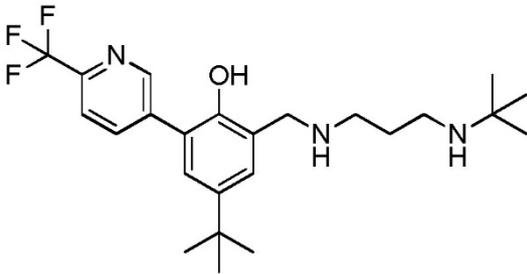
Ejemplo 57



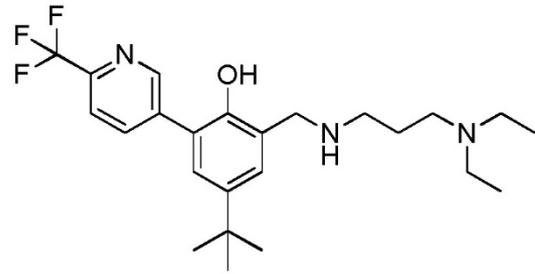
Ejemplo 58



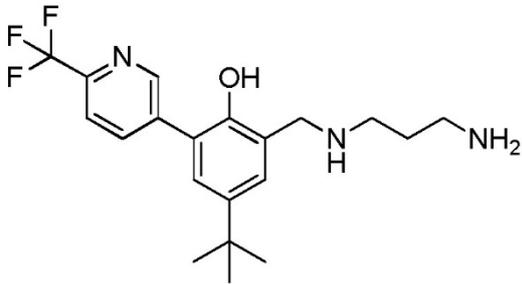
Ejemplo 59



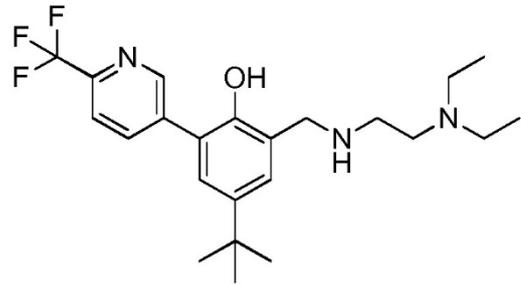
Ejemplo 60



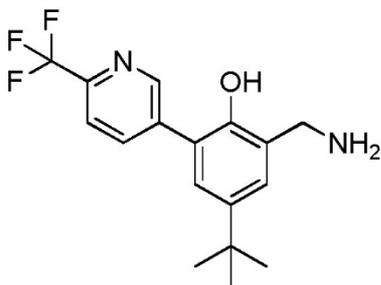
Ejemplo 61



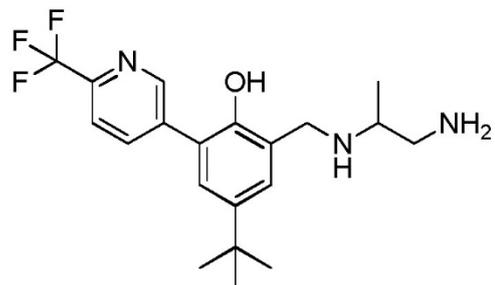
Ejemplo 62



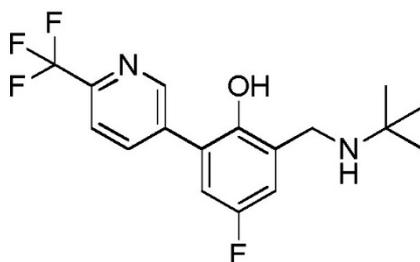
Ejemplo 63



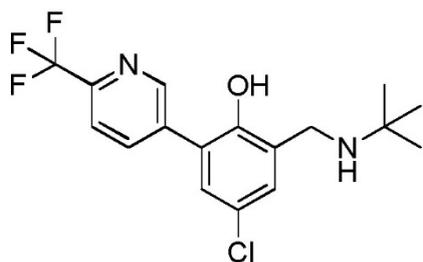
Ejemplo 64



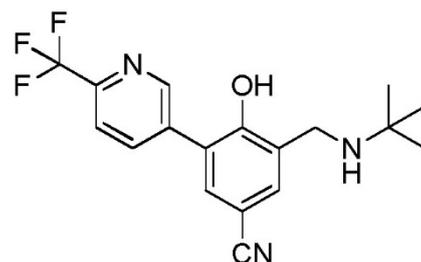
Ejemplo 65



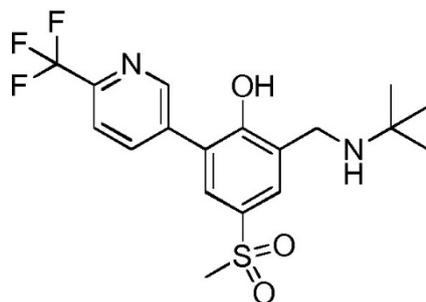
Ejemplo 68



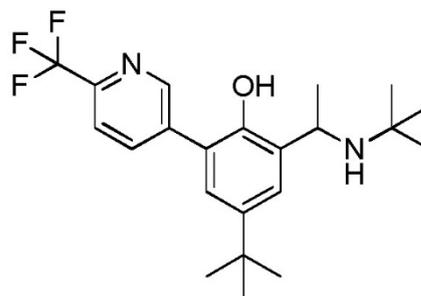
Ejemplo 69



Ejemplo 71



Ejemplo 72



Ejemplo 73

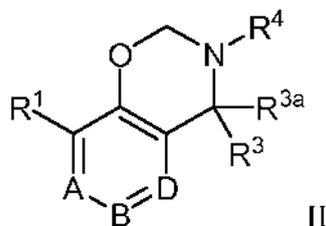
5

- (1) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
- (2) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(5-clorotiofeno-2-il)fenol
- (3) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(quinolina-3-il)fenol
- (4) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(quinolina-5-il)fenol
- (5) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(quinolina-6-il)fenol
- (6) 2-(benzofurano-2-il)-4-(tert-butil)-6-((tert-butilamino)metil)fenol
- (7) 2-(benzo[b]tiofeno-2-il)-4-(tert-butil)-6-((tert-butilamino)metil)fenol
- (8) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(quinolina-4-il)fenol
- (9) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)fenol
- (10) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-isopropoxipiridina-3-il)fenol
- (11) 2-(6-aminopiridina-3-il)-4-(tert-butil)-6-((tert-butilamino)metil)fenol
- (12) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-metoxipiridina-3-il)fenol
- (13) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(isoquinolina-4-il)fenol
- (14) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-(dimetilamino)piridina-3-il)fenol
- (15) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-(pirrolidina-1-il)piridina-3-il)fenol
- (16) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(2-metoxipiridina-4-il)fenol
- (17) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(5-metoxipiridina-3-il)fenol
- (18) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
- (19) 5-(5-(tert-butil)-3-((tert-butilamino)metil)-2-hidroxifenil)picolinonitrilo
- (20) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol
- (21) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(5-cloropiridina-3-il)fenol
- (22) 4-(tert-butil)-2-(6-(tert-butil)piridina-3-il)-6-((tert-butilamino)metil)fenol
- (23) 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(6-cloropiridina-3-il)fenol

10

- (24) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(pirimidina-5-il)fenol
 (25) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-metilpiridina-2-il)fenol
 (26) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoropiridina-2-il)fenol
 (27) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-fluoropiridina-2-il)fenol
 5 (28) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol
 (29) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol
 (30) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-metilpiridina-3-il)fenol
 (31) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol
 (32) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piracina-2-il)fenol
 10 (33) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol
 (34) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (35) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol
 (36) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (40) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol
 15 (41) 4-(*tert*-butil)-2-((isopropilamino)metil)-6-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol
 (42) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenol
 (43) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(metilsulfonil)piridina-3-il)fenol
 (44) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (45) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 20 (46) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol
 (47) 4-(*tert*-butil)-2-((dietilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (48) 4-(*tert*-butil)-2-((isopropilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (49) 4-(*tert*-butil)-2-(morfolinometil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (50) 4-(*tert*-butil)-2-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 25 (51) 4-(*tert*-butil)-2-(piperidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (52) 4-(*tert*-butil)-2-(pirrolidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (53) 1-(4-(5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)encil)piperacina-1-il)etanona
 (54) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol
 (55) 3-((*tert*-butilamino)metil)-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol
 30 (57) 4-(*tert*-butil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-6-(((3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)fenol
 (58) 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butil(ciclohexilmetil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (59) 4-(*tert*-butil)-2-(((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (60) 4-(*tert*-butil)-2-(((3-(*tert*-butilamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (61) 4-(*tert*-butil)-2-(((3-(dietilamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 35 (62) 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (63) 4-(*tert*-butil)-2-(((2-(dietilamino)etil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (64) 2-(aminometil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (65) 2-(((1-aminopropano-2-il)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol (68) 2-((*tert*-
 butilamino)metil)-4-fluoro-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol (69) 2-((*tert*-butilamino)metil)-4-cloro-6-(6-
 40 (trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (71) 3-((*tert*-butilamino)metil)-4-hidroxi-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzonitrilo
 (72) 2-((*tert*-butilamino)metil)-4-(metilsulfonil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol
 (73) 4-(*tert*-butil)-2-(1-(*tert*-butilamino)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol y sales farmacéuticamente aceptables
 de los mismos.

45 En esta invención, se describen los compuestos de la Fórmula II:



50 en la que

- R¹ es heteroarilo unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵;
 A, B y D son independientemente CH, CR² o N, siempre que al menos uno de A, B o D sea CR²;
 55 R² es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, halo, ciano, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo -SO₂C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵, o heteroarilo unido a través de un átomo de carbono del anillo
 heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵;

R³ y R^{3a} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, C₁₋₁₀alqC₃₋₁₀cicloalquilo o C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a}, en los que R⁷ y R^{7a} son independientemente H o alquilo C₁₋₁₀; y
 cada R⁵ es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, cicloalqui C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, cicloalquiamino C₃₋₁₀, pirrolidinilo, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₁₀ o dialquilsulfamoilo C₁₋₁₀.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula II incluyen compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos, en los que A y D son CH, y B es CR². En otras realizaciones, B y D son CH y A es CR². En incluso otras realizaciones, A y B son CH y D es CR². En incluso otras realizaciones, uno de A, B y D es N y los otros son CH o CR².

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R³ y R^{3a} son cada uno H. En algunas realizaciones, R³ es H y R^{3a} es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀. En otras realizaciones más, R³ es H y R^{3a} es alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo o etilo, preferiblemente metilo. En incluso otras realizaciones, R³ es H y R^{3a} es haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, -CF₃. En incluso otras realizaciones, R³ es H y R^{3a} es alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi o propoxi. En algunas realizaciones, R³ es H y R^{3a} es cicloalquilo C₃₋₁₀, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula II incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R⁴ es *tert*-butil. En otras realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, trifluorometilpropil. En incluso otras realizaciones, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀. En incluso otras realizaciones, R⁴ es C₁₋₁₀alqC₃₋₁₀cicloalquilo. En incluso otras realizaciones, R⁴ es C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a}, en el que R⁷ y R^{7a} son independientemente H o alquilo C₁₋₁₀. Los ejemplos de C₁₋₁₀alqNR⁷R^{7a} incluyen, por ejemplo, -(CH₂)_xN(Et)₂, -(CH₂)_xN(Me)(Et), -(CH₂)_xNH(Et), en los que x es 1-10, preferentemente 1-5, 1-4, 1-3, 1, o 2.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula II incluyen los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, en los que R² es alquilo C₁₋₁₀, preferentemente *tert*-butil, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, en los que dicho arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁵. Los grupos arilo C₆₋₁₀ preferidos incluyen fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R⁵. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen 1-, 2- o 3-piridinilo, pirimidinilo y piridacinilo.

Cuando R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 1, 2 o 3 de R⁵, cada R⁵ es halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, cicloalqui C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, pirrolidinilo, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₁₀ o dialquilsulfamoilo C₁₋₁₀. Halo y haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, -CF₃, son limitaciones particularmente preferidas para R⁵.

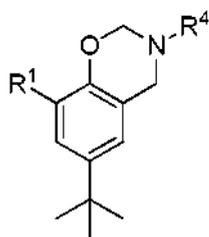
Cuando R² es heteroarilo sustituido con 1, 2 o 3 de R⁵, cada R⁵ es halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, cicloalqui C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, cicloalquiamino C₃₋₁₀, pirrolidinilo, alquilo -SO₂C₁₋₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₁₀ o dialquilsulfamoilo C₁₋₁₀. Halo y haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, -CF₃, son limitaciones particularmente preferidas para R⁵.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros o sus diastereoisómeros, en los que R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo. En ciertas realizaciones, el grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo se sustituye con 1, 2 o 3 R⁵. En otras realizaciones, R¹ es quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazolilo o metilpirazolilo. En algunas realizaciones, el quinolinilo, el isoquinolinilo, el benzotiofenilo, el benzofuranilo, el pirazolilo o el metilpirazolilo se sustituye con 1, 2 o 3 R⁵. En algunas realizaciones, R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazolilo o metilpirazolilo sustituido con 1, 2 o 3 R⁵. Las limitaciones preferidas para R⁵, en estas realizaciones, son haloalquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, -CF₃, halo, cicloalquilo C₃₋₁₀, por ejemplo, ciclopropilo, alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *tert*-butilo, -CN, alcoxi C₁₋₁₀, por ejemplo, metoxi, etoxi y propoxi.

Las realizaciones preferidas de la Fórmula II incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, en los que A y D son CH, y B es CR²; R³ y R^{3a} son H; R⁴ es *tert*-butilo y R^{4a} es H; R² es *tert*-butilo, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁵; y R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Los ejemplos de los compuestos de la Fórmula II incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, en los que A y D son CH, y B es CR²; R³ y R^{3a} son H; R⁴ es *tert*-butilo y R^{4a} es H; R² es *tert*-butilo; y R¹ es un grupo piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Los compuestos preferidos de la Fórmula II incluyen los compuestos de la fórmula IIA:



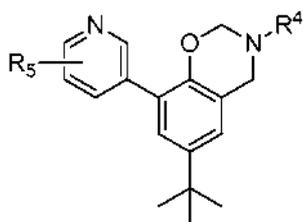
IIA.

5 Los compuestos preferidos de la Fórmula IIA incluyen aquellos en los que R¹ es piridilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazolilo, piracínilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

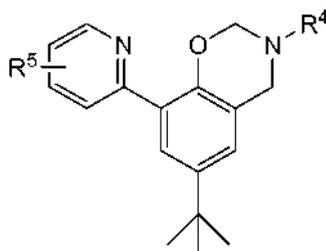
10 Los compuestos preferidos de la Fórmula IIA también incluyen aquellos en los que R¹ es tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazolilo, piracínilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁵.

Otros compuestos preferidos de la Fórmula IIA incluyen aquellos en los que R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

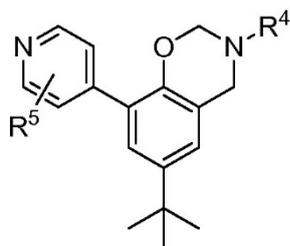
15 Los compuestos ejemplares de la fórmula IIA incluyen:



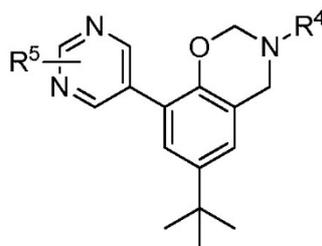
IIA-1,



IIA-2,

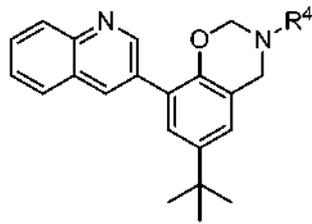


IIA-3, y

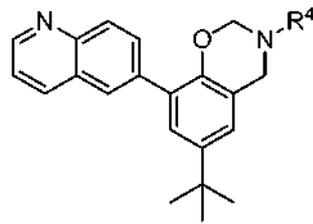


IIA-4.

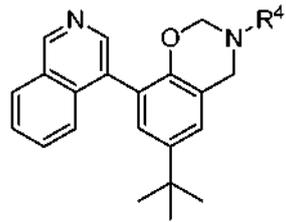
20 Otros compuestos ejemplares de la fórmula IIA incluyen:



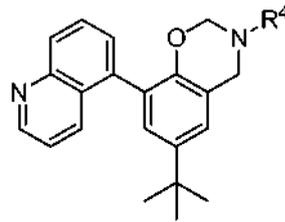
IIA-4,



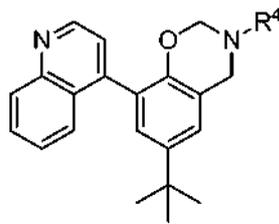
IIA-5,



IIA-6,



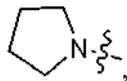
IIA-7,



IIA-8,

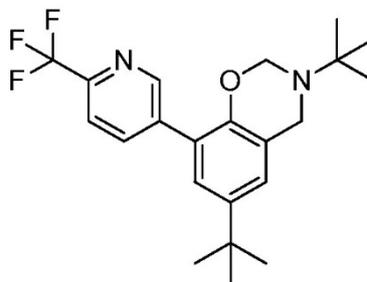
en el que cada quinolinilo o isoquinolinilo de IIA-4, IIA-5, IA-6, IIA-7 o IIA-8 se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁵.

- 5 En otras realizaciones preferidas de los compuestos de la Fórmula IIA, R⁵, cuando está presente, es -CF₃, F, Cl, Br, -NH₂, alquilo -OC₁₋₆, -CN, -N(CH₃)₂, alquilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀,



- 10 o cicloalquilo -C₃₋₆.

Un compuesto particularmente preferido de la Fórmula II es



Ejemplo 75

- 15 (75) 3,6-di-*tert*-butil-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 En la presente descripción, las formas singulares "un", "uno(a)" y "el(la)" incluyen la referencia al plural y la referencia

a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un material" es una referencia a al menos uno de dichos materiales y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

5 Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso del descriptor "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. En general, el uso del término "acerca de" indica aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener por el asunto descrito y se debe interpretar en el contexto específico en el que se usa, en base a su función. El experto en la materia podrá interpretar esto como una cuestión de rutina. En algunos casos, el número de cifras significativas utilizadas para un valor particular puede ser un procedimiento no limitante para determinar la medida de la palabra "alrededor". En otros casos, las gradaciones usadas en una serie de valores se pueden usar para determinar el intervalo deseado disponible para el término "aproximadamente" al respecto de cada valor. Donde está presente, todos los intervalos son inclusivos y se pueden combinar. Es decir, las referencias a los valores establecidos en los intervalos incluyen cada uno de los valores dentro de ese intervalo.

15 Cabe señalar que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen en esta invención en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Es decir, a menos que sea obviamente incompatible o esté específicamente excluida, cada realización individual se considera combinable con cualquier otra realización y tal combinación se considera como otra realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse de modo tal que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, este enunciado pretende servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con los elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa". Por último, si bien se puede describir una realización como parte de una serie de etapas o de una estructura más general, cada una de dichas etapas también se puede considerar como una realización independiente en sí misma.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Si bien en la práctica o prueba de la presente invención también puede utilizarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en esta invención, a continuación se describen los procedimientos y los materiales preferidos.

30 Como se empleó anteriormente y a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

35 Los términos "*Plasmodium falciparum*" y "*P. falciparum*" se usan indistintamente en esta invención y se refieren al parásito que se transmite a huéspedes humanos y animales, lo que resulta en que el huésped muestra uno o más síntomas de malaria. Más específicamente, *P. falciparum* es un protozoo que causa la malaria.

40 Como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a alrededor de 20 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono allí contenidos). El término "alquilo inferior" en el presente documento se refiere a aquellos grupos alquilo que tienen de aproximadamente 1 a alrededor de 10 átomos de carbono, con estos siendo preferidos. Los grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, adamantilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. Los grupos alquilo pueden sustituirse o no.

45 Como se usa en esta invención, "halógeno" o "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

50 Como se usa en esta invención, "haloalquilo" incluye un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo seleccionados de entre -F o -Cl. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es -CF₃. Otros ejemplos son -CH₂-CH₂-CH₂-CF₃ y -CH₂-CHF-CH₃.

55 Como se usa en esta invención, "alcoxi" incluye una fracción alquil-O, en la que "alquilo" se define como se indicó anteriormente.

60 Como se usa en esta invención, "haloalcoxi" incluye un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo seleccionados de entre -F y -Cl. Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es -OCF₃. Otros ejemplos son -CH₂-CH₂-CH₂-OCF₃ y -CH₂-CH(OCF₃)-CH₃.

65 Como se usa en esta invención, "cicloalquilo" incluye un grupo alquilo que presenta uno o más anillos en sus estructuras, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Las estructuras de anillos múltiples pueden ser estructuras de anillos fusionados o puenteados. El término "cicloalquilo inferior" en el presente documento se refiere a aquellos grupos cicloalquilo que tienen de aproximadamente 3 a alrededor de 10 átomos de carbono.

Como se usa en esta invención, "alq" hace referencia a una fracción de alquileo, por ejemplo, $-CH_2-$, CH_2CH_2- y similares.

- 5 Como se usa en esta invención, "alq cicloalquilo" incluye una fracción de alquileo sustituida con un grupo cicloalquilo. Un ejemplo de un grupo alq cicloalquilo es $-CF_2-$ ciclohexilo.

10 Como se usa en esta invención, "arilo" incluye un sistema de anillo aromático de uno, dos, tres o múltiples ciclos que presenta alrededor de 5 a alrededor de 30 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y números específicos de los átomos de carbono allí presentes), con alrededor de 6 a alrededor de 14 carbonos, de preferencia. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno. Los grupos arilo pueden sustituirse o no.

15 Como se usa en este documento, "heteroarilo" incluye un sistema de anillo aromático de uno, dos, tres o múltiples ciclos que incluye al menos uno y, preferentemente de alrededor de 1 a 4 miembros de anillos de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilos pueden presentar, por ejemplo, de alrededor de 3 a alrededor de 50 átomos de carbono (y todas las combinaciones o subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono allí presentes), con alrededor de 4 a alrededor de 10 carbonos, de preferencia. Los grupos heteroarilo R^1 dentro del alcance de la Fórmula I se unen a través de un átomo de carbono, no un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes incluyen, por ejemplo, grupos heteroarilo monocíclicos como pirrolilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirimidilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piracino, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo, y las fracciones bicíclicas fusionadas formadas por la fusión de uno de estos grupos monocíclicos con un anillo de fenilo o con cualquiera de los grupos monocíclicos heteroaromáticos para formar un grupo bicíclico, como un indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, pirazolopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares. Los grupos heteroarilo pueden sustituirse o no.

30 Por lo general, las fracciones químicas sustituidas incluyen uno o más sustituyentes que reemplazan al hidrógeno. Los sustituyentes ejemplares incluyen, por ejemplo, halo (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$), (siempre que cuando el halo sea $-Br$, el $-Br$ esté unido a un carbono sp^2 , como en un carbono de un alqueno o un carbono de anillo de un grupo arilo o heteroarilo), alcoxi, haloalcoxi, $-OCF_3$, alquiltio, monohaloalquiltio, polihaloalquiltio, $-SCF_3$, alquilo, $-CF_3$, haloalquilo, alquilo menor, espiralquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo ($-OH$), nitro ($-NO_2$), ciano ($-CN$), sulfonilo ($-SO_2R$), sulfamilo ($-SO_2NR^aR^b$), $-NR^aSO_2R^b$, $-SR$, amino ($-NH_2$, $-NHR$, $-NR^aR^b$), $-CO_2R$, $-COR$, $-CH(OH)R$, $-C(OH)R^aR^b$, $-CONR^aR^b$, $-NHCOR$, $-NR^aCOR^b$ y similares.

35 Como se usa en esta invención, "farmacéuticamente aceptable" incluye aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones de problemas conforme a una relación de beneficio-riesgo razonable.

40 Como se usa en esta invención, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye los derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica haciendo las sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos como las aminas; las sales alcalinas y orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos; y similares. Por consiguiente, el término "sal de adición ácida" incluye el derivado de sal correspondiente de un compuesto original que ha sido preparado mediante la adición de un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales de las sales de amonio cuaternarias del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales incluyen, entre otras, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el hidrocórico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales se preparan a partir de ácidos orgánicos como el acético, el propiónico, el succínico, el glicólico, el esteárico, el láctico, el tartárico, el cítrico, el ascórbico, el pamoico, el maleico, el hidroximaleico, el fenilacético, el glutámico, el benzoico, el salicílico, el sulfanílico, el 2-acetoxibenzoico, el fumárico, el toluenosulfónico, el metanosulfónico, el etano disulfónico, el oxálico, el isetiónico y similares.

55 Ciertos compuestos ácidos o básicos de la presente invención pueden existir como zwitteriones. Se contempla que todas las formas de los compuestos, incluyendo el ácido libre, la base libre y los zwitteriones, están dentro del alcance de la presente invención.

60 Se contempla que todas las formas de los compuestos, incluido el ácido libre, la base libre y los zwitteriones, las formas cristalinas isomórficas, todas las formas quirales y racémicas, los hidratos, solvatos e hidratos de sales ácidas, están dentro del alcance de la presente invención.

"Paciente" incluye un animal, incluso un mamífero, preferentemente un humano.

65 Se cree que las fórmulas y los nombres químicos que se usan en esta invención reflejan de manera correcta y precisa los compuestos químicos subyacentes. Sin embargo, la naturaleza y el valor de la presente invención no depende de

la exactitud teórica de estas fórmulas, ya sea total o parcialmente. Por consiguiente, debe entenderse que las fórmulas usadas en esta invención, así como también los nombres químicos que se atribuyen a los compuestos indicados de manera correspondiente, no pretenden limitar la invención de modo alguno, ni restringirla a cualquier forma tautomérica específica o a cualquier isómero óptico o geométrico específico.

5 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o cualquier fórmula, su definición en cada ocurrencia será independiente de su definición en cada otra ocurrencia. Por consiguiente, por ejemplo, si muestra que un grupo R^1 ha sido sustituido con, por ejemplo, 1 a 5 de $-CN$, $-OCF_3$, haloalcoxi, $-SCF_3$, haloalquiltio, $-SR^4$, $-NR^5R^6$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^5R^{6a}$, heteroarilo o heterociclilo, entonces, el grupo R^1 puede ser sustituido opcionalmente con hasta cinco de los sustituyentes antes mencionados y, en cada ocurrencia, el sustituyente se selecciona independientemente de entre la lista antes definida de posibles constituyentes. Las combinaciones de los sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones resultan en compuestos estables. Además, debe entenderse que, si bien se requieren mínimamente ciertos constituyentes, como, por ejemplo, en la fracción R^1 , la fracción puede sustituirse además con el o los mismos sustituyentes, otros sustituyentes del grupo de sustituyentes requeridos u otros sustituyentes que no pertenecen al grupo de sustituyentes requeridos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por consiguiente, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica. Cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas es bien sabido en la técnica. Por ejemplo, las mezclas de esteroisómeros pueden separarse mediante técnicas estándares que incluyen, entre otras, la resolución de formas racémicas, cromatografías quirales, de fase inversa y normales, la formación de sales preferenciales, la recristalización y similares, o mediante la síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida quirales o mediante la síntesis deliberada de centros quirales diana.

En ciertas realizaciones, la invención apunta a composiciones, cada una de las cuales comprende al menos un compuesto de la Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones se preparan según procedimientos farmacéuticos aceptables, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ava edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables.

La solubilidad del agua de las sales de hidrocloreuro y de la mayoría de las demás sales de los compuestos originales puede limitarse, de modo tal que al preparar las soluciones acuosas resulte preferible adicionar agentes solubilizantes al agua, como los solventes no acuosos. De manera alternativa, se puede usar una sal más soluble o preparar una solución muy diluida.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar oral o parenteralmente, sin diluir o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, de suspensión, rellenos, deslizantes, ayudas de compresión, aglutinantes o agentes para desintegrar comprimidos o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que presenta las propiedades de compresión suficientes en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen, preferentemente, hasta un 99% del ingrediente activo. Los vehículos sólidos incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

Se prefieren las formulaciones orales y esta invención presenta la ventaja, sobre productos relacionados, de una absorción inmediata por parte de los mamíferos, a niveles suficientes para hacer que los compuestos de la presente invención sean oralmente activos como agentes terapéuticos. Las formulaciones para el uso oral e inyectable se basan en una solubilidad suficiente como para permitir que el agente terapéutico ingrese la solución en el estómago o en un medio inyectable. Las formulaciones de fármacos adecuadas incluyen, entre otras, comprimidos, píldoras, cápsulas, sobres, gránulos, polvos, gomas de mascar, suspensiones, emulsiones, supositorios y soluciones. Las realizaciones preferidas para el uso oral son los comprimidos y las cápsulas de todas las variedades. Las realizaciones preferidas para la inyección o infusión son las soluciones libres de microbios. Cuando resulte adecuado y necesario, las formulaciones pueden incluir diluyentes, agentes aglutinantes, agentes dispersantes, agentes tensioactivos, agentes lubricantes, materiales de recubrimiento, agentes saborizantes, agentes colorantes, formulaciones de liberación controlada, edulcorantes o cualquier otro aditivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, gelatina, glicolato de almidón de sodio, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, aceites hidrogenados o insaturados, poliglicoles, jarabes u otras soluciones acuosas. Donde las formulaciones son comprimidos o cápsulas y similares, las formulaciones pueden presentarse como dosis unitarias previamente medidas o en contenedores de dosis múltiples, desde los cuales se puede tomar la dosis unitaria adecuada.

Los vehículos líquidos se pueden usar para preparar formulaciones que incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Los compuestos de la invención se pueden disolver o suspender en un líquido farmacéuticamente aceptable, como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos u aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente conteniendo aditivos como se indicó anteriormente, por ejemplo, derivados de la celulosa, preferentemente la solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo los alcoholes monohídricos y los alcoholes polihídricos, por ejemplo, los glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, el aceite de coco fraccionado y el aceite de maní). Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster aceitoso como un oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se usan en composiciones en forma líquida estéril para su administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden administrarse, por ejemplo, por medio de una inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. La administración oral puede ser ya sea en forma de composición líquida o sólida. La forma inyectable puede ser una solución, suspensión o emulsión acuosa o no, en un líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua libre de pirógenos y estéril o aceites o mezclas de líquidos parenteralmente aceptables que pueden contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes u otros conservantes y estabilizantes, tampones (preferentemente, pero no de manera limitada a un intervalo de pH fisiológico de 6,5 a 7,7, solutos para volver la solución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos inyectables descartables, o en formas de dosis múltiples, como una botella desde la que puede tomarse la dosis adecuada, o como una forma sólida o concentrado que se puede usar para preparar rápidamente una formulación inyectable. Todas las formulaciones inyectables son preferibles como estériles y libres de pirógenos. Los supositorios que contienen el compuesto también contendrán vehículos adecuados, por ejemplo, manteca de cacao, políglicoles y otros vehículos del estado de la técnica.

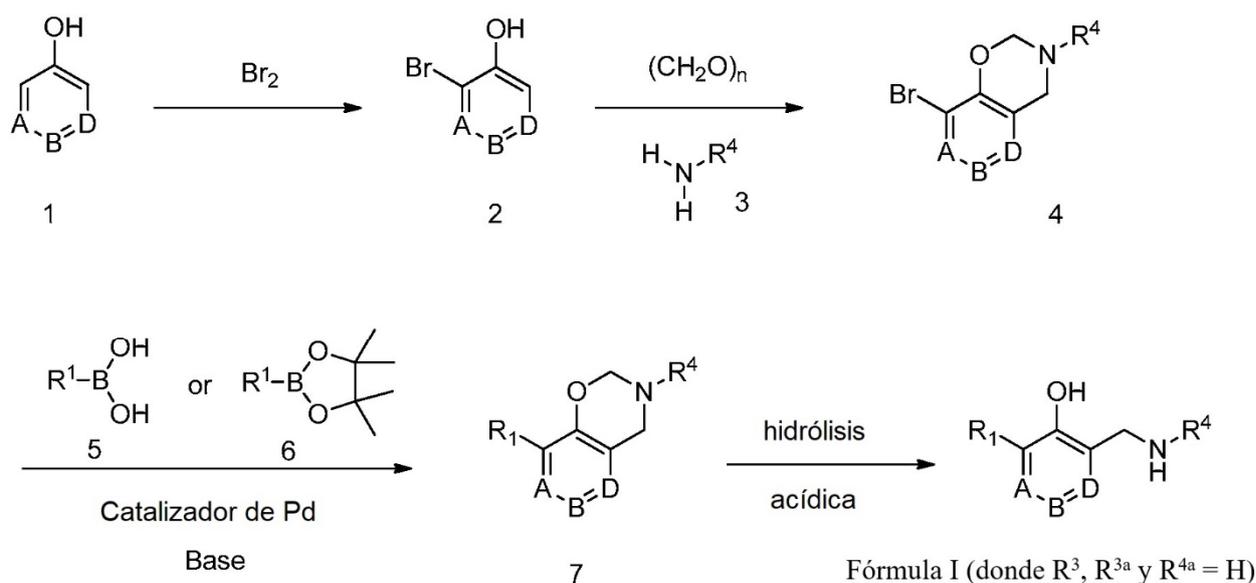
Preferentemente, las composiciones de la invención están en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En dicha forma, la composición se divide en una dosis unitaria que contiene cantidades adecuadas del ingrediente activo; las formas de dosis unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, frascos, ampollas, jeringas prellenadas o sobres que contienen líquidos. La dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido en sí mismo, o puede ser el número adecuado de cualquier composición tal en forma de paquete.

Además de los aditivos farmacéuticos estándares, en las formulaciones de la invención, se pueden incluir otros agentes terapéuticos, incluyendo, particularmente, otros agentes antipalúdicos y agentes antiinfecciosos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de maneras bien conocidas para los expertos en la materia, de entre las cuales se prefieren los siguientes procesos de etapas múltiples generalmente aplicables. Estos procesos de etapas múltiples generalmente utilizan materiales de partida inmediatamente disponibles. Los productos intermedios, si están comercialmente disponibles, pueden simplificar u obviar algunas de las etapas del proceso. Los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos a continuación, o sus variaciones, como puede apreciar un especialista calificado. Todos los procesos descritos en asociación a la presente invención se contemplan para su práctica a cualquier escala, incluyendo miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o una escala industrial comercial.

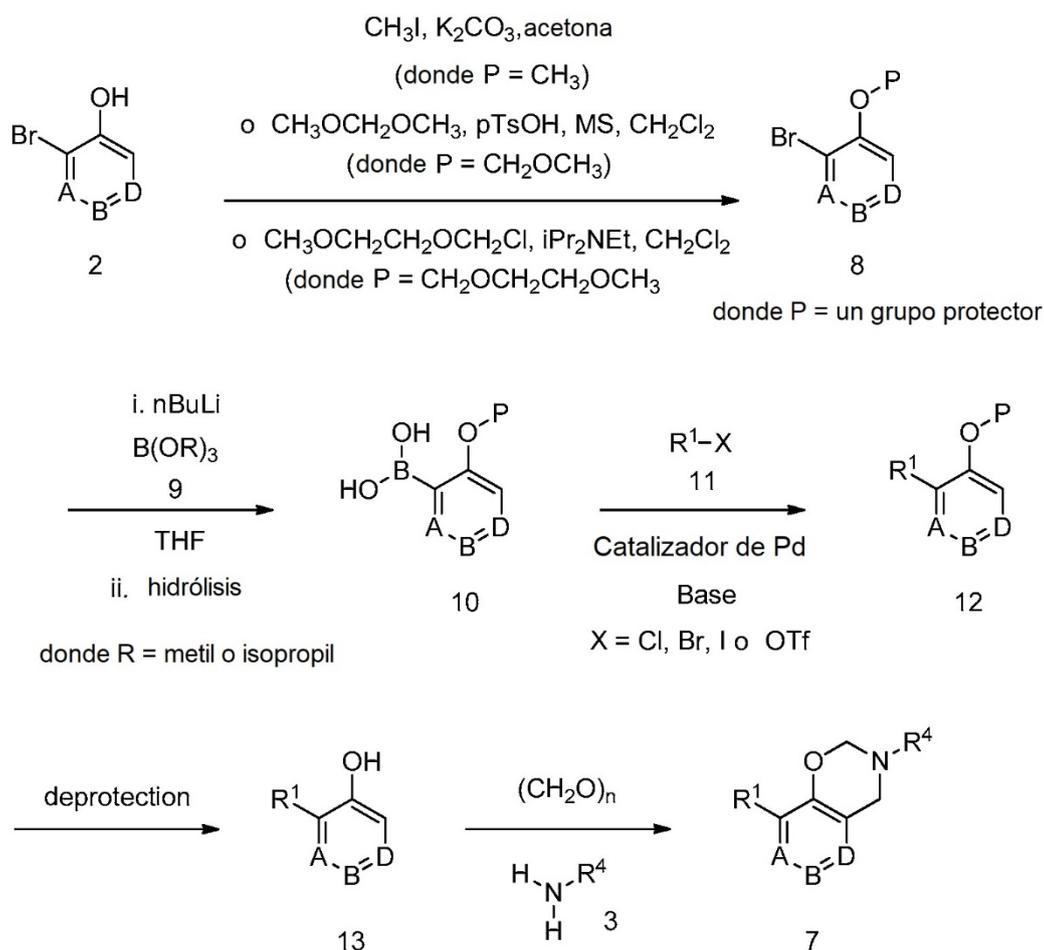
Como se entenderá inmediatamente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el curso de la síntesis. Los grupos protectores son conocidos en sí como grupos funcionales químicos que pueden adjuntarse selectivamente y eliminarse desde las funcionalidades, como los grupos hidroxilo y los grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para volver dicha funcionalidad inerte para las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. En la presente invención, se puede emplear cualquiera de una variedad de los grupos protectores. Los grupos protectores que pueden emplearse según la presente invención pueden describirse en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta ed., Wiley & Sons, 2007.

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando técnicas sintéticas bien conocidas. Una ruta sintética ejemplar para los compuestos de la invención se establece a continuación en el Esquema 1.



Esquema 1

La orto-bromuración selectiva de un fenol sustituido de la fórmula general 1 da el 2-bromofenol de la fórmula general 2. Se puede utilizar cualquier procedimiento convencional para bromurar un fenol. Según la realización preferida de esta invención, una solución de fenol de la fórmula general 1 en solvente clorado se trata con un equivalente de bromo a 0°C hasta alrededor de 40°C para dar el 2-bromofenol de la fórmula general 2. La etapa siguiente involucra una reacción de Mannich del 2-bromofenol de la fórmula general 2 con paraformaldehído en exceso y una amina primaria de la fórmula general 3 para dar la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que dependen de la reactividad química del 2-bromofenol 2, y la imina formada a partir de la reacción de la amina primaria 3 con paraformaldehído. Según la realización preferida de esta invención, el 2-bromofenol de la fórmula general 2 se trata con 5 equivalentes de paraformaldehído y 5 equivalentes de amina primaria de la fórmula general 3 en isopropanol como solvente a aproximadamente 80°C. El 2-aminometilfenol formado inicialmente reacciona con la imina adicional para dar la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4. La etapa siguiente involucra una reacción de Suzuki de la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4 con ya sea un ácido heteroarylborónico de la fórmula general 5 o un éster heteroarylborónico de la fórmula general 6 en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar la 8-heteroaryl-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahydrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4 se trata con un equivalente de ácido heteroarylborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarylborónico de la fórmula general 6 y 1,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de dimetoxietano y agua a alrededor de 80°C para dar la 8-heteroaryl-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7. La etapa final en la síntesis de los compuestos de la Fórmula I es la hidrólisis de el intermedio de 8-heteroaryl-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 para dar los compuestos de la Fórmula I (R³, R^{3a}, R^{4a} = H). La hidrólisis se lleva a cabo, por lo general, bajo condiciones ácidas en la presencia de un ácido mineral, como un ácido hidroc্লórico o sulfúrico acuoso. Un cosolvente, como un alcohol, se adiciona normalmente a la mezcla de reacción y la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre la temperatura ambiente y alrededor de 100°C durante períodos de unas pocas horas a unos pocos días. En algunos casos, puede resultar ventajoso revertir los socios de acoplamiento en la reacción de Suzuki y una síntesis alternativa de la 8-heteroaryl-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina intermedia de la fórmula general 7 se muestra en el Esquema 2.

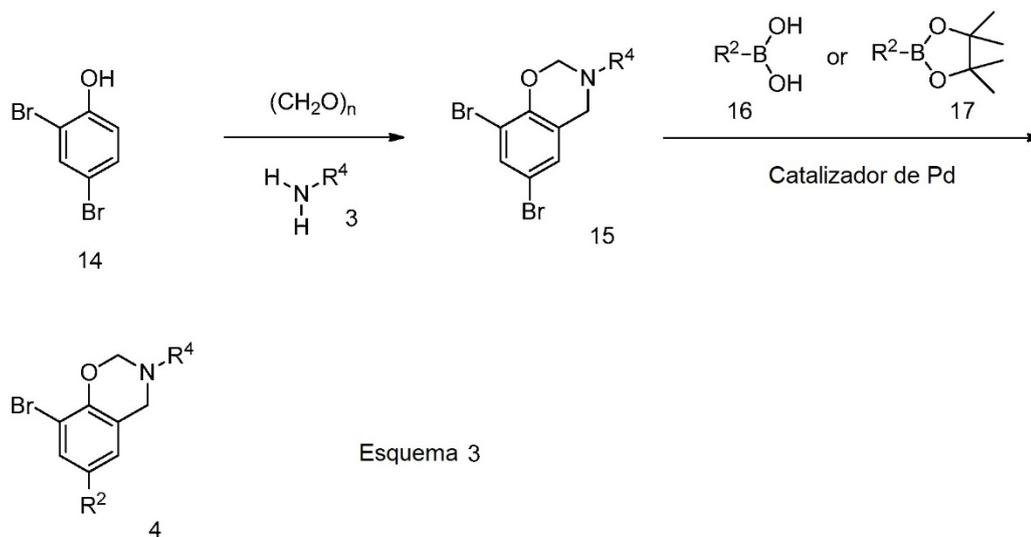


Esquema 2

A fin de permitir el uso de un alquil-litio en la vía sintética, se protege el 2-bromofenol de la fórmula general 2. Podría emplearse una gran variedad de grupos protectores de fenol que son estables en la presencia de alquil-litio, por ejemplo, aquellos descritos en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta Ed., Wiley & Sons, 2007. Según la realización preferida de esta invención, el 2-bromofenol de la fórmula general 2 se protege como un metil éter, un metoximetil éter (éter MOM) o un metoxietoximetil éter (éter MEM). Las condiciones de reacción para lograr la protección de fenoles deseada se describen en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta ed., Wiley & Sons, 2007. Según la realización preferida de esta invención, el metil éter de la fórmula general 8 (donde $\text{P} = \text{CH}_3$) se prepara mediante el tratamiento del 2-bromofenol de la fórmula general 2 con carbonato de potasio y yodometano o dimetilsulfato en acetona a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Alternativamente, para preparar el metoximetil éter de la fórmula general 8 (donde $\text{P} = \text{MOM}$), el 2-bromofenol de la fórmula general 2 se trata con dimetoximetano y ácido *paratoluenosulfónico* en un solvente clorado, en presencia de tamices moleculares para absorber metanol, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Para preparar el metoxietoximetil éter de la fórmula general 8 (donde $\text{P} = \text{MEM}$), el 2-bromofenol de la fórmula general 2 se trata con cloruro de 2-metoxietoximetilo y diisopropiletilamina en un solvente clorado, a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. La siguiente etapa involucra una reacción de intercambio de metal halógeno del bromuro de la fórmula general 8 con un alquil litio para dar un aril litio que reacciona directamente con un trialquil borato de la fórmula general 9 para dar un ácido borónico de la fórmula general 10 después de la hidrólisis acuosa. Según la realización preferida de esta invención, una solución de bromuro de la fórmula general 8 y trimetil o triisopropil borato en tetrahidrofurano a -78°C bajo una atmósfera inerte se tratan con una solución de butil litio en hexanos. La reacción se deja calentar hasta aproximadamente -10°C y después se temple con agua para dar el ácido borónico de la fórmula general 10. La etapa siguiente involucra una reacción de Suzuki del ácido borónico de la fórmula general 10 con un cloruro de heteroarilo, bromuro, yoduro o trifluorometanosulfonato de la fórmula general 11 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ u OTf) en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar un compuesto de la fórmula general 12. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del ácido borónico

10 y los socios de acoplamiento, como el cloruro de heteroarilo, el bromuro, el yoduro o el trifluorometanosulfonato 11. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. La siguiente etapa involucra la eliminación del grupo protector metilo, metoximetilo (MOM) o metoxietoximetilo (MEM) preferido. Las condiciones de reacción para lograr la desprotección de fenoles deseada se describen en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4ta ed., Wiley & Sons, 2007. Según la realización preferida de esta invención, una solución del éter metílico de la fórmula general 12 (donde P = CH₃) en solvente clorado se trata con tribromuro de boro a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente durante varias horas a varios días para dar el 2-heteroarilfenol de la fórmula general 13. Para desproteger el éter MEM, una solución del éter MEM de la fórmula general 12 (donde P = MEM) en metanol o etanol y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M se agita a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente durante varias horas a varios días para dar el 2-heteroarilfenol de la fórmula general 13. La etapa final en la síntesis alternativa del intermedio 8-heteroaril-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 involucra una reacción de Mannich del 2-heteroarilfenol de la fórmula general 13 con paraformaldehído en exceso y la amina primaria de la fórmula general 3. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que dependen de la reactividad química del fenol 13, y la imina formada a partir de la reacción de la amina primaria 3 con paraformaldehído. Según la realización preferida de esta invención, el 2-heteroarilfenol de la fórmula general 13 se trata con 5 equivalentes de paraformaldehído y 5 equivalentes de amina primaria en isopropanol como solvente a aproximadamente 80°C. El 2-aminometilfenol formado inicialmente reacciona con la imina adicional para dar el 8-heteroaril-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7.

25 Una síntesis alternativa de la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4 (donde A y D = CH, B = CR² y R² = arilo o heteroarilo) se muestra en el Esquema 3.



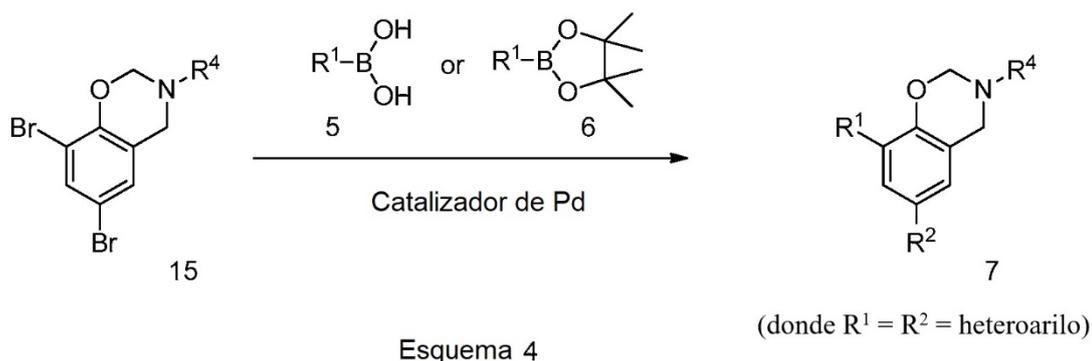
(donde R² = arilo o heteroarilo)

30 donde R² = arilo o heteroarilo

La reacción de Mannich de 2,4-dibromofenol 14 con paraformaldehído en exceso y una amina primaria de la fórmula general 3 da un 6,8-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que dependen de la reactividad relativa del fenol 14, y la imina formada a partir de la reacción de la amina primaria 3 con paraformaldehído. Según la realización preferida de esta invención, el 2,4-dibromofenol 14 se trata con 5 equivalentes de paraformaldehído y 5 equivalentes de amina primaria de la fórmula general 3 en isopropanol como solvente a aproximadamente 80°C. El 2-aminometilfenol formado inicialmente reacciona con la imina adicional para dar la 6,8-heteroaril-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15. La etapa siguiente involucra una reacción de Suzuki preferencial del 6-bromuro más reactivo del 6,8-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15 con ya sea un heteroarilo o un ácido arilborónico de la fórmula general 16 o un heteroarilo o éster arilborónico de la fórmula general 17 en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los

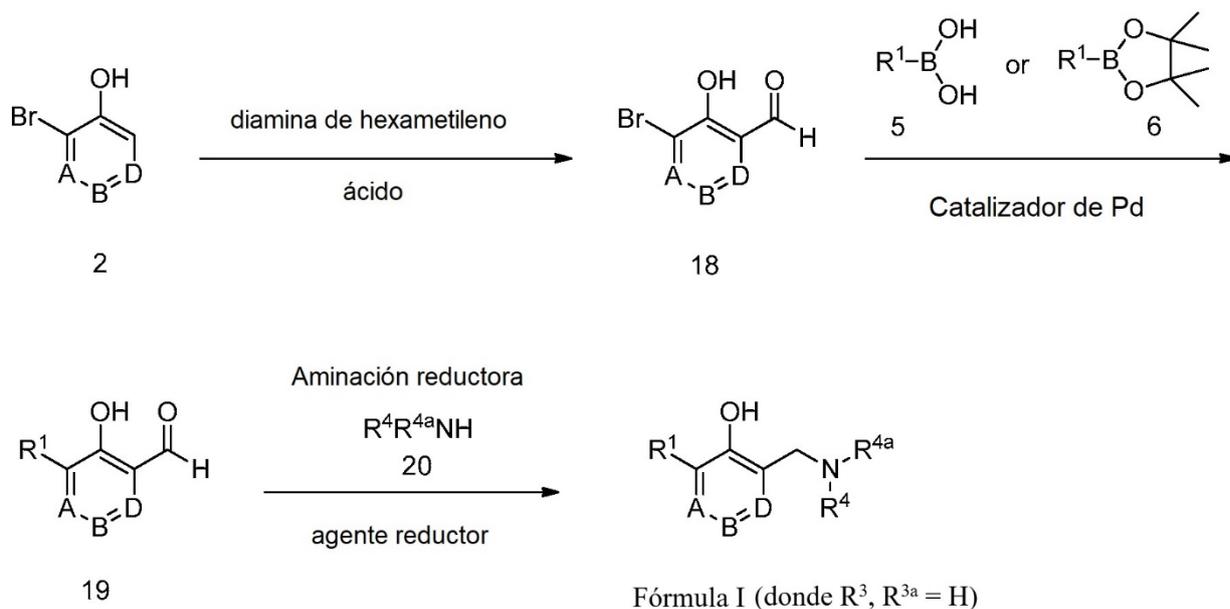
catalizadores de paladio adecuados incluyen, entre otros, el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 2-propanol y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, la 6,8-dibromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15 se trata con 1,05 equivalentes de heteroarilo o ácido arilborónico de la fórmula general 16 o un heteroarilo o éster arilborónico de la fórmula general 17 y 1,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de 2-propanol y agua a alrededor de 70°C para dar la 8-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 4 (donde R² = arilo o heteroarilo).

Una síntesis alternativa de la 8-heteroaril-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 (donde A y D = CH, B = CR² y R¹ y R² son el mismo heteroarilo) se muestra en el Esquema 4.



La reacción de Suzuki de la 6,8-dibromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15 con un exceso de ya sea un ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 en la presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado da la 8-heteroaril-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 (donde R¹ y R² son el mismo heteroarilo). Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 2-propanol y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, la 6,8-dibromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 15 se trata con tres equivalentes de ácido heteroarilborónico de la fórmula general 16 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 17 y ocho equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de 2-propanol y agua a alrededor de 70°C para dar la 8-heteroaril-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 (donde R¹ y R² son el mismo heteroarilo).

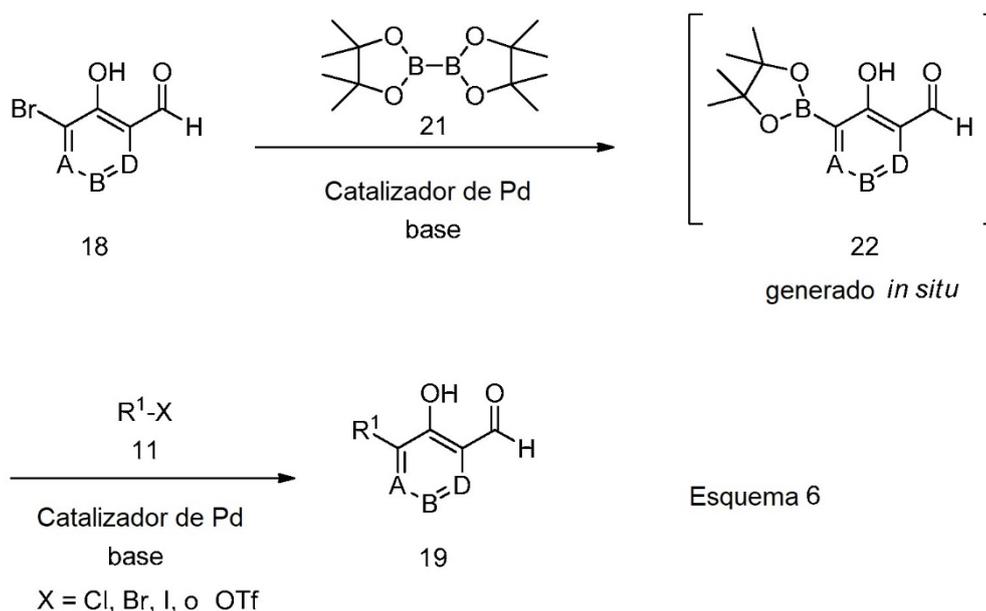
Otra síntesis ejemplar de los compuestos de la Fórmula I (R³, R^{3a} = H) se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5

La *orto*-formilación de un 2-bromofenol de la fórmula general 2 da el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18. Hay un número de reacciones disponibles para lograr esta transformación, incluyendo la reacción de Reimer-Tiemann de un fenol con cloroformo en presencia de una base fuerte (para obtener una reseña, véase Wynberg, H. y Meijer, E. W. *Org. React.* 1982, 28, 2) o la reacción de Duff de un fenol con hexametilentetramina en presencia de un ácido. Según la realización preferida de esta invención, una solución de 2-bromofenol de la fórmula general 2 y una hexametilentetramina en exceso en ácido trifluoroacético refluje bajo una atmósfera inerte durante un período de varias horas a varios días para dar el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18. La etapa siguiente involucra una reacción de Suzuki del 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 con ya sea ácido heteroarylborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarylborónico de la fórmula general 6 en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar el 3-heteroaryl-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahydrofurano, dioxano, tolueno, 2-propanol y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 se trata con 1,1 equivalentes de ácido heteroarylborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarylborónico de la fórmula general 6 y 2,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de dimetoxietano y agua a alrededor de 80°C para dar el 3-heteroaryl-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19. La aminación reductora del 3-heteroaryl-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 con una amina de la fórmula general 20 en la presencia de un agente reductor en un solvente adecuado, como metanol, etanol, tetrahydrofurano o dicloroetano da los compuestos de la Fórmula I (R³, R^{3a} = H). Los ejemplos de agentes reductores incluyen hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio o platino en carbono, cianoborohidruro de sodio (para obtener una reseña, véase C. F., *Synthesis* 1975, 135) o un triacetoxiborohidruro de sodio (Abdel-Magid, A. F. y col. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849). De manera alternativa, cuando la amina de la fórmula general 20 es una amina primaria, la imina intermedia puede efectuarse entonces reducida *in situ* con borohidruro de sodio (Abdel-Magid, A. F. y col. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849). Según la realización preferida de esta invención, el 3-heteroaryl-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 se trata con 1 a 4 equivalentes de una amina de la fórmula general 20, 1 a 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio y 0 a 2 equivalentes de ácido acético en diclorometano para dar los compuestos de la Fórmula I (R³, R^{3a} = H). Cuando la amina de la fórmula general 20 es una amina primaria, una solución de 3-heteroaryl-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 en metanol se trata con una cantidad en el intervalo de alrededor de 1 a alrededor de 4 equivalentes de amina primaria de la fórmula general 20 durante un período de tiempo en el intervalo de unas pocas horas a unos pocos días para realizar la imina intermedia. La adición de borohidruro de sodio entonces da los compuestos de la Fórmula I (R³, R^{3a} = H).

En algunos casos, puede resultar ventajoso revertir los socios de acoplamiento en la reacción de Suzuki y una síntesis alternativa del 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 se muestra en el Esquema 6.

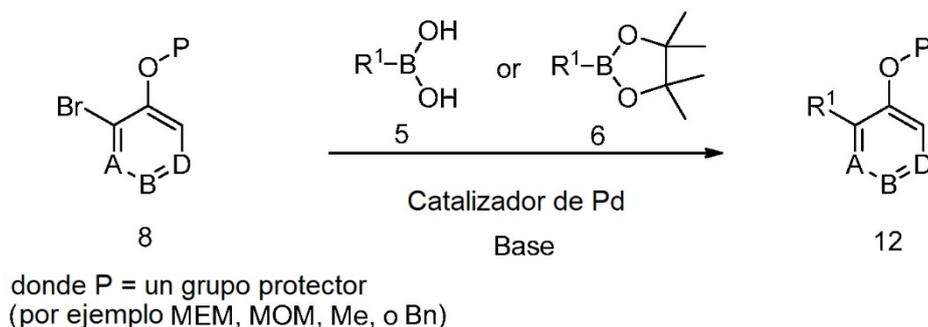


5

La reacción de borilación de Miyaura (Ishiyama, T. y col., J. Org. Chem. 1995, 60, 7508) del 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 con bis(pincaloto)diboro 21 en la presencia de un catalizador de paladio adecuado como un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, una base como un acetato de potasio y un solvente tal como dioxano o dimetilsulfóxido da el éster borónico de la fórmula general 22. El éster borónico puede aislarse o reaccionarse directamente en la reacción de Suzuki posterior (Ishiyama, T. y col., Tetr. Lett. 1997, 38, 7508). La reacción de Suzuki del éster borónico de la fórmula general 22 con un cloruro de heteroarilo, un bromuro, yoduro o trifluorometanosulfonato de la fórmula general 11 (X = Cl, Br, I u OTf) en la presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado da el 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 2-propanol y agua.

20

En el Esquema 7, se muestra una síntesis alternativa de 2-heteroarilfenoles protegidos de la fórmula general 12.



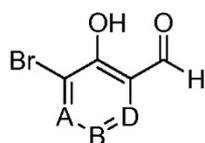
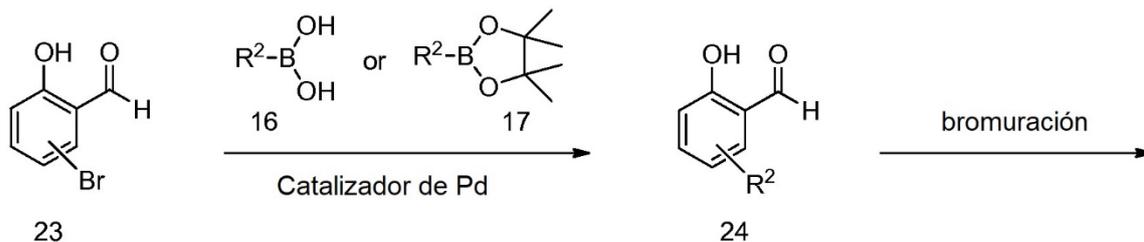
Esquema 7

25

Una reacción de Suzuki de un 2-bromofenol de la fórmula general 8 con ya sea ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar los 2-heteroarilfenoles protegidos de la fórmula general 12. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases

30

- potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, el 2-bromofenol protegido de la fórmula general 8 se trata con 1,3 equivalentes de ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 y 1,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de dimetoxietano y agua a alrededor de 80°C para dar los 2-heteroarilofenoles de la fórmula general 12.
- 5
- 10 Una síntesis alternativa de los 3-bromo-2-hidroxibenzaldehídos de la fórmula general 18 ($R^2 =$ arilo o heteroarilo) se muestra en el Esquema 8.

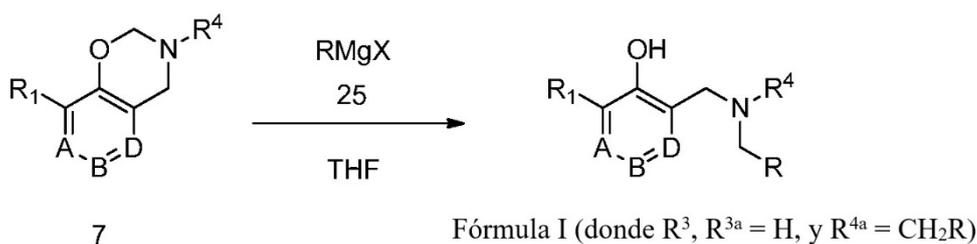


Esquema 8

(donde $R^2 =$ arilo o heteroarilo)

- 15 La reacción de Suzuki de un bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 23 con ya sea un arilo o ácido heteroarilborónico de la fórmula general 16 o un arilo o éster heteroarilborónico de la fórmula general 17 en la presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado da un arilo o heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 24. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 2-propanol y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, el bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 23 se trata con un equivalente de arilo o ácido heteroarilborónico de la fórmula general 16 o arilo o éster heteroarilborónico de la fórmula general 17 y 2,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de dimetoxietano y agua a alrededor de 80°C para dar el arilo o el heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 24. La *ortho*-bromuración selectiva del arilo o heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 24 da el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18. Se puede utilizar cualquier procedimiento convencional para bromurar un fenol. Según la realización preferida de esta invención, una solución de fenol de la fórmula general 24 y un acetato de sodio en ácido acético y opcionalmente un cosolvente clorado se trata con un equivalente de bromo a 0°C hasta alrededor de 40°C para dar el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 ($R^2 =$ arilo o heteroarilo).
- 20
- 25
- 30
- 35

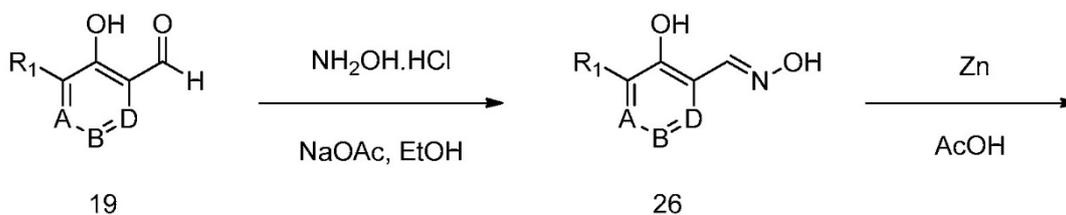
Una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula I (R^3 y $R^{3a} = \text{H}$, $R^{4a} = \text{CH}_2\text{R}$) se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9

- 5 La adición de un reactivo de Grignard de la fórmula general RMgX 25 (R = alquilo, cicloalquilo o haloalquilo) a una 8-heteroaril-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 da un compuesto de la Fórmula general I. Las condiciones de reacción para lograr la transformación deseada han sido descritas por Cimarelli (Cimarelli, C. y col.; Tetrahedron, 2001, 57(28), 6089). Según la realización preferida de esta invención, un ligero exceso de una solución de un reactivo de Grignard de la fórmula general 25 se adiciona a una solución de 8-heteroaril-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina de la fórmula general 7 en tetrahidrofurano o dietiléter a 0°C hasta alrededor de 40°C para dar los compuestos de la Fórmula general I (R³ y R^{3a} = H, R^{4a} = CH₂R).

Una síntesis de aminas primarias de la Fórmula I (R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} = H) se muestra en el Esquema 10.

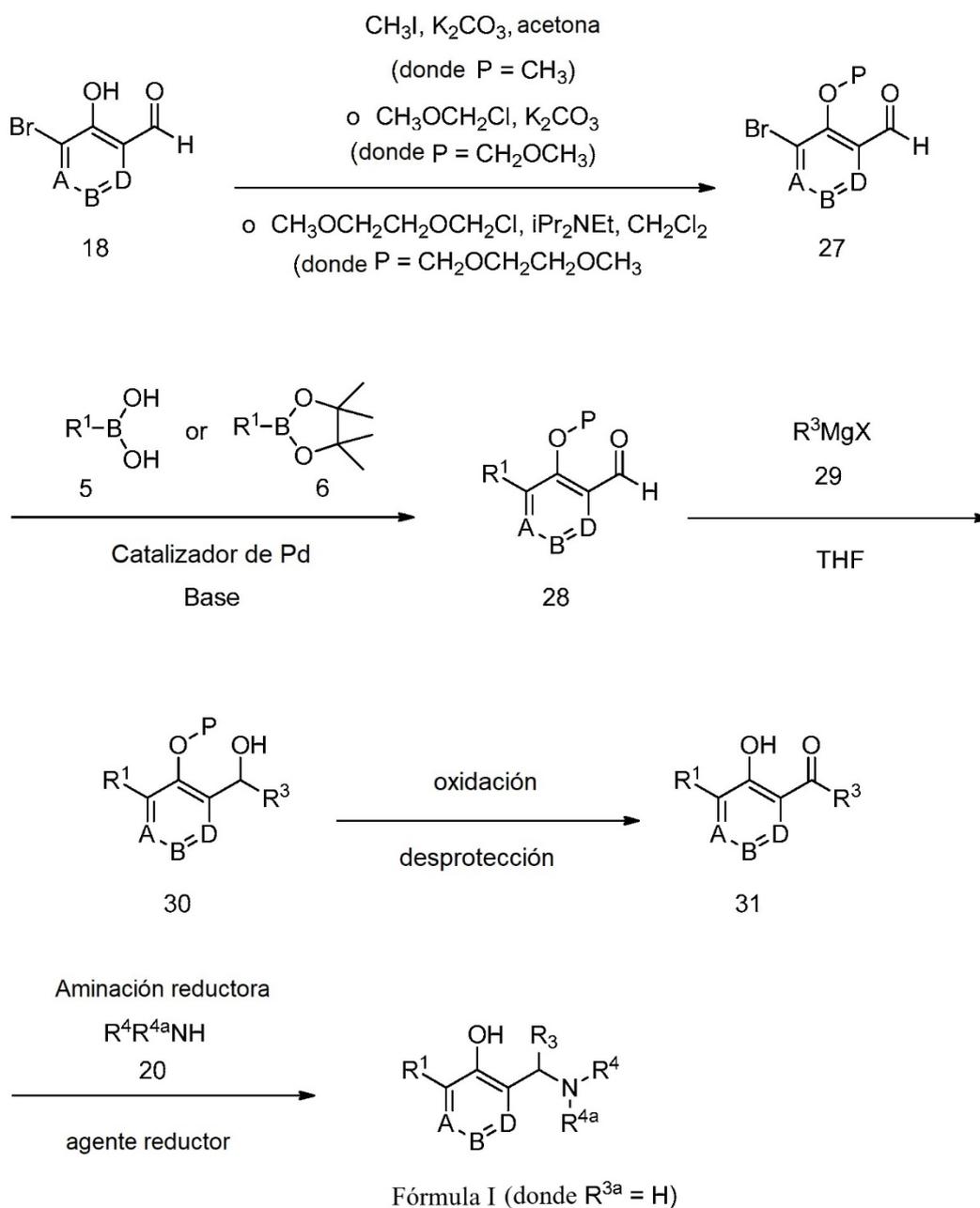


Esquema 10

Fórmula I (donde R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} = H)

- 15
- 20 La adición de hidroxilamina a un 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 da una oxima de la fórmula general 26. La reducción de la oxima entonces da una amina primaria de la Fórmula general I (R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} = H). Se puede usar un número de reactivos reductores para reducir la oxima, incluyendo el hidruro de aluminio de litio, zinc en ácido acético y borano. Según la realización preferida de esta invención, un ligero exceso de hidroxilamina se adiciona a una solución de 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 19 y acetato de sodio en etanol a 0°C hasta alrededor de 40°C para dar la oxima de la fórmula general 26. La adición de cinc, nueve equivalentes, a una solución de la oxima de la fórmula general 26 en ácido acético, a una temperatura que oscila entre
- 25 40°C y alrededor de 100°C después da el compuesto de la Fórmula general (R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} = H).

Una síntesis de los compuestos de la Fórmula general I (R^{3a} = H) se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11

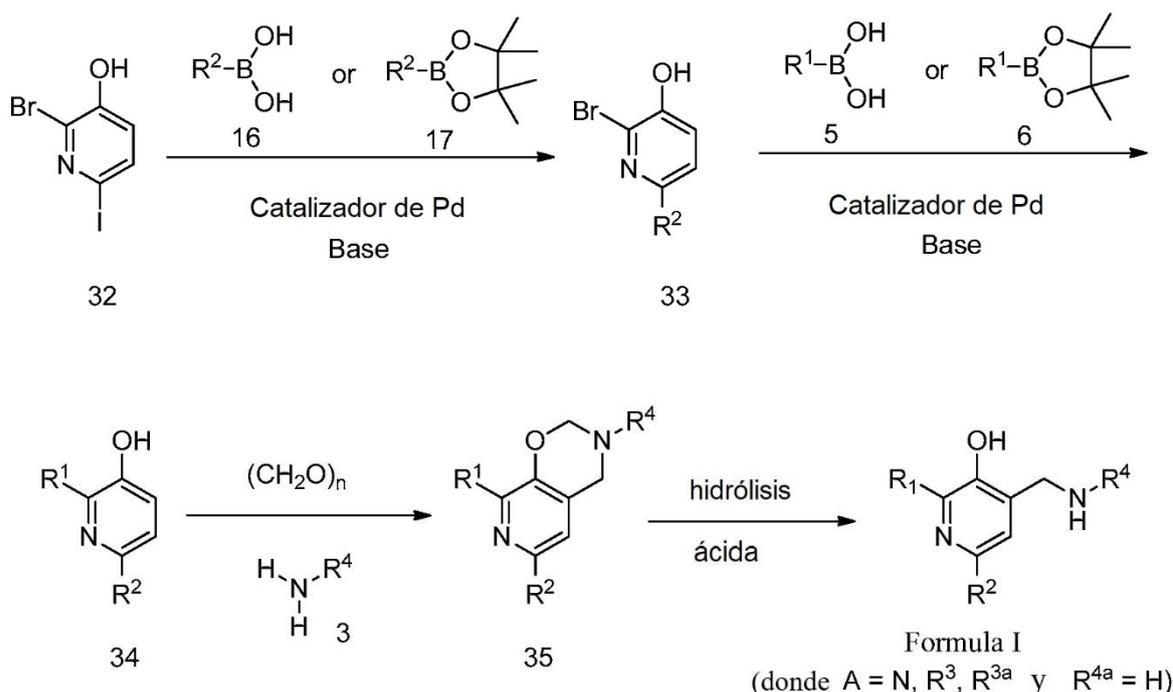
5 A fin de mejorar el rendimiento del acoplamiento arilo-arilo y permitir tanto la adición de Grignard como la oxidación posterior, el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 se protege. Podría emplearse una gran variedad de grupos protectores de fenol que son estables en la presencia de reactivos de Grignard, por ejemplo, aquellos descritos en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta Ed., Wiley & Sons, 2007. Según la realización preferida de esta invención, el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 se protege ya sea como un metil éter, un metoximetil éter (éter MOM) o un metoxietoximetil éter (éter MEM). Las

10 condiciones de reacción para lograr la protección de fenoles deseada se describen en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta ed., Wiley & Sons, 2007. Según la realización preferida de esta invención, el metil éter de la fórmula general 27 (donde $\text{P} = \text{CH}_3$) se prepara mediante el tratamiento del 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 se trata con yodometano o dimetilsulfato en acetona a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. De manera alternativa, para preparar el metoximetil éter de la fórmula general 27 (donde $\text{P} = \text{MOM}$), el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula general 18 se trata con clorometil metil éter (cloruro de MOM) y carbonato de potasio en un solvente aprótico polar a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Para preparar el metoxietoximetil éter de la fórmula general 27 (donde $\text{P} = \text{MEM}$), el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído de la fórmula

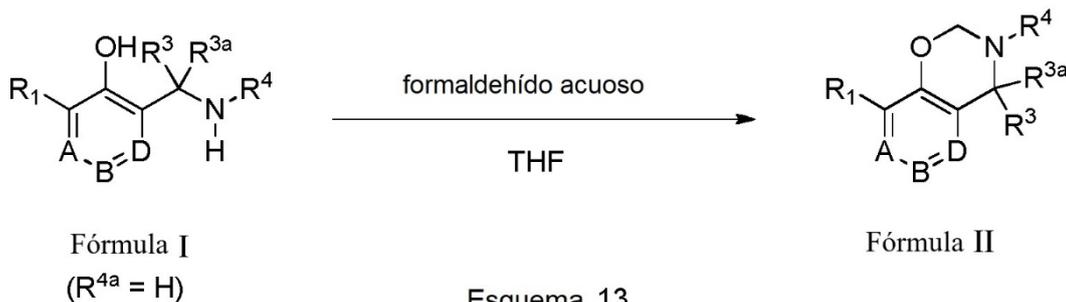
15

general 18 se trata con diisopropiletilamina y 2-metoxietoximetil cloruro en solventes halogenados a temperaturas que oscilan de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. La etapa siguiente involucra una reacción de Suzuki del 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído protegido de la fórmula general 27 con ya sea ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 en presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar el 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído protegido de la fórmula general 28. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas catalíticos con el catalizador, la base y el solvente óptimos que dependen de la composición química del bromuro, el ácido borónico o los socios de acoplamiento de ésteres. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción se puede realizar a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. Según la realización preferida de esta invención, el 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído protegido de la fórmula general 27 se trata con un equivalente de ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 y 1,5 equivalentes de carbonato de potasio en la presencia de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) catalítico en una mezcla solvente de dimetoxietano y agua a alrededor de 80°C para dar el 3-heteroaril-2-hidroxibenzaldehído protegido de la fórmula general 28. La introducción del sustituyente de bencilo se logra mediante la adición de un reactivo de Grignard, R^3MgX 29 (R^3 = alquilo, cicloalquilo o haloalquilo), a -78°C en tetrahidrofurano para dar un alcohol de la fórmula general 30. Según la realización preferida de esta invención, el alcohol bencilico de la fórmula general 30 se oxida para dar la cetona de la fórmula general 31 usando periodinano de Dess-Martin y bicarbonato de sodio en cloruro de metileno. La etapa siguiente involucra la eliminación del grupo protector metil, metoximetil (MOM) o metoxietoximetil (MEM) preferido. Las condiciones de reacción para lograr la desprotección de fenoles deseada se describen en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4ta ed., Wiley & Sons, 2007. La aminación reductora de la cetona de la fórmula general 31 con una amina de la fórmula general 20 en la presencia de un agente reductor en un solvente adecuado, como metanol, etanol, tetrahidrofurano de dicloroetano da compuestos de la Fórmula I (R^{3a} = H). Los ejemplos de agentes reductores incluyen hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio o platino en carbono, cianoborohidruro de sodio (para obtener una reseña, véase C. F., Synthesis 1975, 135) o un triacetoxiborohidruro de sodio (Abdel-Magid, A. F. y col. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849). De manera alternativa, cuando la amina de la fórmula general 20 es una amina primaria, la imina intermedia puede efectuarse entonces reducida *in situ* con borohidruro de sodio (Abdel-Magid, A. F. y col. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849). Según la realización preferida de esta invención, una solución de cetona de la fórmula general 31 en exceso de amina primaria de la fórmula general 20 se agita a una temperatura que oscila de 40°C a alrededor de 100°C durante un período de unas pocas horas a unos pocos días para formar la imina intermedia. Después, se reduce la imina mediante la adición de un borohidruro de sodio en exceso para dar los compuestos de la Fórmula I (R^{3a} = H).

Una síntesis ejemplar de los compuestos de piridilo de la Fórmula I (A = N, R^3 , R^{3a} , R^{4a} = H) se muestra en el Esquema 12.



- Una reacción de Suzuki preferencial del grupo 6-yodo más reactivo de 2-bromo-6-yodopiridina-3-ol 32 con ya sea un heteroarilo o un ácido arilborónico de la fórmula general 16 o un heteroarilo o éster arilborónico de la fórmula general 17 en la presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado da el 2-bromo-piridina-3-ol de la fórmula general 33. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una variedad de temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta alrededor de 120°C. Una segunda reacción de Suzuki entonces se produce en el bromuro de 2-bromo-piridina-3-ol de la fórmula general 33 con un ácido heteroarilborónico de la fórmula general 5 o un éster heteroarilborónico de la fórmula general 6 en la presencia de un catalizador de paladio y una base en un solvente adecuado para dar el 2-heteroaril-piridina-3-ol de la fórmula general 34. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano y el trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Las bases potenciales incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio y trietilamina. Se puede usar una amplia variedad de solventes, incluyendo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una variedad de temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 120°C. Una reacción de Mannich del 2-heteroaril-piridina-3-ol de la fórmula general 34 con un exceso de formaldehído y amina primaria de la fórmula general 3 seguida de la hidrólisis de la 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-e][1,3]oxacina intermedia 35 entonces da los compuestos de piridilo de la Fórmula I (A = N, R³, R^{3a}, R^{4a} = H).
- Una síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacinas de la Fórmula II se muestra en el Esquema 13.



- Una solución de un compuesto de la Fórmula I (R^{4a} = H) en un solvente miscible en agua, como el tetrahidrofurano, se trata con un ligero exceso del 37% de una solución acuosa de formaldehído y la mezcla se agita a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente durante un período de unas pocas horas a unos pocos días para dar un compuesto de la Fórmula II (Cimarelli, C. y col., Tetrahedron 2001, 57, 6089).
- Otro aspecto de la invención incluye los compuestos y composiciones farmacéuticas del mismo para su uso en procedimientos para el tratamiento de la malaria. En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de la Fórmula I para su uso en procedimientos para tratar la malaria, en las que los procedimientos comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la Fórmula I. Dicho tratamiento también puede comprender la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I.
- En algunas realizaciones, un compuesto de la Fórmula I se administra de manera conjunta con uno o más agentes antipalúdicos. Los agentes antipalúdicos adecuados para la administración conjunta con un compuesto de la Fórmula I o II incluyen, por ejemplo, amodiaquina, arteéter, artefleno, artemetero, artemisinina, artesunato, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dihidroartemisinina, doxiciclina, halofantrina, lumefantrina, mefloquina, pamaquina, piperquina, primaquina, proguanilo, pirimetamina, pironaridina, quinina, tafenoquina y las combinaciones de los mismos.

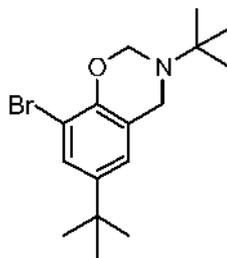
EJEMPLOS

- Los siguientes ejemplos ilustran cómo preparar los compuestos ejemplares de la invención. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, lo que se define en las reivindicaciones adjuntas. Todos los sustituyentes son como se los definió anteriormente, salvo que se indique lo contrario.
- Procedimientos generales.**

Los análisis HPLC/MS se realizaron usando un espectrómetro de masa Hewlett Packard 1100 acoplado a un HPLC Hewlett Packard serie 1100 utilizando una columna Phenomenex Kinetex XB-C18 50 x 4,60 mm con una elución de 1 mL/min con un gradiente de solvente de 70:30 A:B durante 1,0 min; después, de 70:30 a 10:90 A:B durante 6,5 min, después 10:90 A:B durante 2,0 min, después de 10:90 a 70:30 A:B durante 0,5 min: solvente A = 0,05% de ácido fórmico en agua, solvente B = acetonitrilo.

Los espectros RMN de protones se obtuvieron con espectrómetro de 400 MHz Varian Unity Inova en cloroformo-d, metanol-d₄ o dimetil sulfóxido-d₆, los cambios químicos se reportaron como δ usando el solvente de deuterio como un estándar y las constantes de acoplamiento se informaron en hercios.

Intermedio 1: 8-Bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina



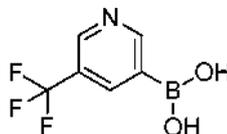
Etapa 1: 2-Bromo-4-(*tert*-butil)fenol

Una solución de bromo (7,18 mL, 0,14 mol) en cloroformo (25 mL) se adicionó gota a gota durante 2 horas a una solución de 4-*tert*-butil-fenol (20 g, 0,133 mol) en 1:1 v/v cloroformo:tetracloruro de carbono (64 mL) a 0°C bajo nitrógeno hasta que persistiese una coloración ligeramente roja (aproximadamente 1 mL de la solución de bromo permaneció). Después, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante la noche. La solución tostada resultante se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con un 1% de solución acuosa de tiosulfato de sodio (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-bromo-4-(*tert*-butil)fenol (30,5 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 8-Bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina

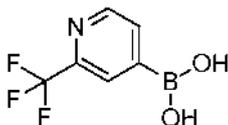
Una mezcla de paraformaldehído (19,99 g, 0,666 mol) y *tert*-butilamina (70,26 mL, 0,666 mol) en isopropanol (260 mL) se calentó para un reflujo suave bajo nitrógeno durante 75 minutos. Después, se adicionó una solución de 2-bromo-4-(*tert*-butil)fenol (30,5 g, 0,133 mol) en isopropanol (40 mL) y la mezcla se reflujo durante 20 horas más. Después, la mezcla de reacción enfriada se concentró para dar un sólido amarillo. El producto crudo se volvió a cristalizar desde metanol (100 mL) para dar 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina (36,74 g, rendimiento del 85%) como un sólido crema cristalino. Análisis calculado para C₁₆H₂₄BrNO: C 58,90, H 7,41, N 4,29, Br 24,49; se halló: C 59,02, H 7,42, N 4,26, Br 24,87.

Intermedio 2: 3-(Trifluorometil)piridina-5-ácido borónico



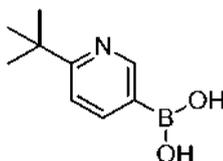
A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (2,5 g, 11,06 mmol) y triisopropilborato (3,06 mL, 13,27 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno se adicionó gota a gota una solución de *n*-butil litio en hexano (2,5 M, 4,9 mL, 12,17 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 3 horas y después se le permitió entibiar hasta alcanzar los -10°C. A continuación, la mezcla se templó mediante la adición de agua (20 mL) y el tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa resultante se diluyó con agua (40 mL) y se lavó con éter (2 x 40 mL). Después, la fase acuosa se acidificó a un pH 5 mediante la adición de ácido acético y la suspensión resultante se extrajo con etil acetato (80 mL). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico (2,022 g, rendimiento del 96%) como un sólido tostado. HPLC/MS R_t = 1,47 min, m/z 192,1 (M+H⁺).

Intermedio 3: 2-(Trifluorometil)piridina-4-ácido borónico



A una solución de 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina [comprada a Matrix Scientific] (2,5 g, 9,16 mmol) y triisopropilborato (2,54 mL, 10,99 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno se adicionó gota a gota a una solución de n-butil litio en hexano (2,5 M, 4,03 mL, 10,07 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y después se le permitió entibiar lentamente a -10°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se templó mediante la adición de agua (20 mL) y el tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa resultante se diluyó con agua (40 mL) y se lavó con éter (2 x 40 mL). Después, la fase acuosa se acidificó a un pH 5 mediante la adición de ácido acético y la suspensión aceitosa resultante se extrajo con éter (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar una espuma color hueso. Se adicionaron éter (12 mL) y hexanos (24 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se filtró para dar **2-(trifluorometil)piridina-4-ácido borónico** (1,163 g, rendimiento del 67%) como un sólido crema.
HPLC/MS R_t = 1,54 min, m/z 192,1 (M+H⁺).

Intermedio 4: 2-(*tert*-Butil)piridina-5-ácido borónico



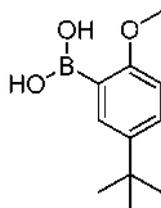
Etapa 1: 5-Bromo-2-(*tert*-butil)piridina

A una suspensión de cianuro de cobre (1,791 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 mL) a -78°C bajo nitrógeno se adicionó gota a gota una solución de cloruro de *tert*-butil en tetrahidrofurano (1,0 M, 40 mL, 40 mmol) durante 20 minutos. Después, se adicionó una solución de 5-bromo-2-yodopiridina (5,68 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) por medio de una cánula y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y después se le permitió entibiar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se templó mediante la adición de un 25% de una solución acuosa de hidróxido de amonio (28-30%, 100 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (500 mL) y un 25% de una solución acuosa de hidróxido de amonio (28-30%, 400 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (400 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 10% de etil acetato en hexanos para dar **5-bromo-2-(*tert*-butil)piridina** (1,6186 g, rendimiento del 38%) como un aceite incoloro.
HPLC/MS R_t = 6,27 min, m/z 214,1 y 216,1 (M+H⁺).

Etapa 2: 2-(*tert*-Butil)piridina-5-ácido borónico

A una solución de 5-bromo-2-(*tert*-butil)piridina (1 g, 4,67 mmol) y triisopropilborato (1,29 mL, 5,60 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a -78°C bajo nitrógeno se adicionó gota a gota a una solución de n-butil litio en hexano (2,5 M, 2,06 mL, 5,14 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y media y después se le permitió entibiar lentamente a -10°C durante 1 hora. La reacción se templó mediante la adición de agua (10 mL) y el tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua (30 mL) y se lavó con éter (30 mL). La fase acuosa se acidificó a un pH 6 mediante la adición de ácido acético y la suspensión lechosa resultante se extrajo con éter (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar una espuma blanca. Se adicionaron éter (5 mL) y hexanos (40 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se filtró para dar **2-(*tert*-butil)piridina-5-ácido borónico** (0,5093 g, rendimiento del 61%) como un sólido blanco.
HPLC/MS R_t = 0,93 min, m/z 180,1 (M+H⁺).

Intermedio 5: (5-(*tert*-Butil)-2-metoxifenil)ácido borónico



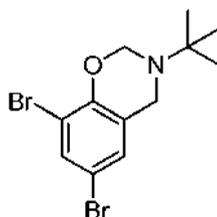
Etapla 1: 2-Bromo-4-(*tert*-butil)-1-metoxibenceno

- 5 Se adicionó yodometano (10,0 mL, 0,161 mol) a una mezcla de 2-bromo-4-(*tert*-butil)fenol [Intermedio 1, Etapa 1] (29,5 g, 0,129 mol) y carbonato de potasio (42,7 g, 0,309 mol) en acetona seca (400 mL) y la mezcla de reacción refluyó bajo nitrógeno durante 22 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se repartió entre etil acetato (400 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,3 M (300 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (300 mL) y salmuera saturada (300 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar **2-bromo-4-(*tert*-butil)-1-metoxibenceno** (32,09 g, rendimiento del 100%) como un aceite amarillo claro HPLC/MS R_t = 7,47 min.

Etapla 2: (5-(*tert*-Butil)-2-metoxifenil)ácido borónico

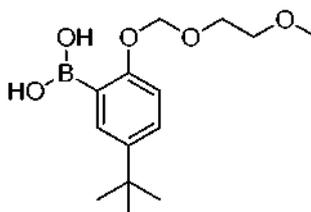
- 15 Se adicionó *n*-butil litio en hexano (2,5 M, 18,1 mL, 45,24 mmol) gota a gota a una solución de 2-bromo-4-(*tert*-butil)-1-metoxibenceno (10,0 g, 41,13 mmol) y triisopropil borato (11,39 mL, 49,35 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas y después se le permitió entibiar lentamente a 0°C durante 90 minutos. Después, la reacción se templó mediante la adición de agua (90 mL) y el tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. La suspensión acuosa resultante se repartió entre dietiléter (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (100 mL). La fase acuosa se separó, se enfrió a 0°C, después se acidificó a un pH 1 mediante la adición de ácido hidroclicórico concentrado. La suspensión blanca resultante permaneció a 0°C durante 15 minutos, después se filtró lavando el producto sólido con agua y hexano frío para dar **(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)ácido borónico** (6,349 g, rendimiento del 74%) como un sólido blanco cristalino. HPLC/MS R_t = 5,04 min, m/z 209,1 (M+H⁺).

Intermedio 6: 6,8-Dibromo-3-(*tert*-butil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina



- 30 Se adicionó *tert*-butilamina (16,1 g, 0,22 mol) a una mezcla de 2,4-dibromofenol (11,1 g, 0,044 mol) y paraformaldehído (6,61 g, 0,22 mol) en 2-propanol (110 mL) y la mezcla de reacción refluyó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró y la pasta húmeda se enjuagó con 2-propanol. La pasta húmeda se secó mediante succión para dar **6,8-dibromo-3-(*tert*-butil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina** (12,66 g, rendimiento del 82,8%) como un sólido.
- 35 HPLC/MS R_t = 3,78 min, m/z 336,0 (M+H⁺ producto hidrolizado).

Intermedio 7: (5-(*tert*-Butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ácido borónico



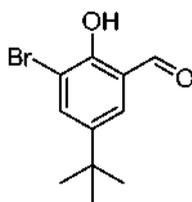
- 40 Etapla 1: **2-Bromo-4-(*tert*-butil)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno**

A una solución de 2-bromo-4-(*tert*-butil)fenol [Intermedio 1, Etapa 1] (5,0 g, 21,8 mmol) y trietilamina (4,4 g, 43,5 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se adicionó 2- metoxietoximetil cloruro (2,5 mL, 21,9 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar **2-bromo-4-(*tert*-butil)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno** (5,0 g, rendimiento del 72%).
MS m/z 317 y 319 (M+H⁺).

Etapa 2: **(5-(*tert*-Butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ácido borónico**

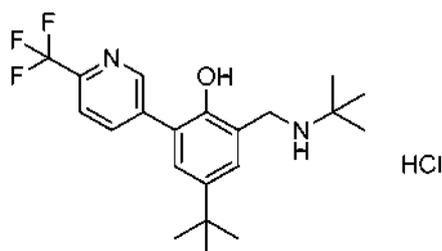
A una solución, se adicionó n-Butil litio en hexano (2,5 M, 4,2 mL, 10,5 mmol) gota a gota para dar 2-bromo- 4-(*tert*-butil)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno (3,0 g, 9,46 mmol) y trimetil borato (1,2 mL, 10,76 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y después a 0°C durante 20 minutos adicionales. Después, la reacción se templó mediante la adición de agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con éter (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar **(5-(*tert*-butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ácido borónico** (2,61 g, rendimiento del 98%).
MS m/z 283 (M+H⁺).

Intermedio 8: **3-Bromo-5-(*tert*-butil)-2-hidroxibenzaldehído**



Una mezcla de 2-bromo-4-(*tert*-butil)fenol [Intermedio 1, Etapa 1] (6,87 g, 30 mmol) y hexametilentetramina (20 g, 143 mmol) en ácido trifluoroacético (60 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en ácido hidroclicórico acuoso 1 M (200 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 6 horas. La suspensión resultante se filtró para dar **3-bromo-5-(*tert*-butil)-2-hidroxibenzaldehído** (6,79 g, rendimiento del 88%) como un sólido amarillo.
HPLC/MS R_t = 6,92 min, m/z 257,0 y 259,0 (M+H⁺).

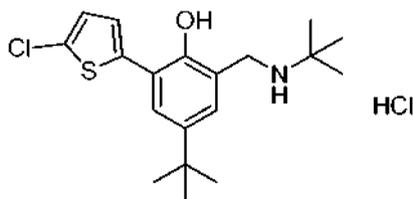
Ejemplo 1: **4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico**



Una mezcla de 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) (2,0 g, 6,13 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (1,17 g, 6,13 mmol) y carbonato de potasio (1,27 g, 9,20 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Después, se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (354,2 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe naranja. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar la 3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina intermedia (1,875 g, rendimiento del 78%) como un jarabe amarillo. La 3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (1,875 g, 4,78 mmol) se disolvió en etanol (135 mL), se adicionó ácido hidroclicórico acuoso 1,0 M (45 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre etil acetato (100 mL) y un 10% de p/v de una solución acuosa de carbonato de sodio (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un jarabe amarillo que se cristalizó parcialmente (1,435 g). El producto se disolvió en etanol absoluto (50 mL), se adicionó ácido acuoso hidroclicórico 1,0 M (15,1 mL, 15,1 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida y el producto se

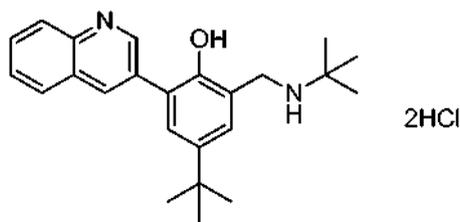
azeotropó con etanol absoluto (3 x 60 mL) para dar un sólido crema. Se adicionó dietiléter (50 mL) y etanol absoluto (10 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto** (1,083 g, rendimiento del 54%) como un sólido blanco. HPLC/MS $R_t = 2,89$ min, m/z 381,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; se halló: C 60,71, H 6,56, N 6,60, Cl 8,56.

Ejemplo 2: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-clorotiofeno-2-il)fenol hidrocloreto



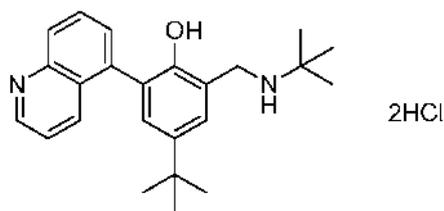
10 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 5-clorotiofeno-2-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific]. HPLC/MS $R_t = 3,82$ min, m/z 352,1 y 354,1 ($M+H^+$).

15 **Ejemplo 3: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(quinolina-3-il)fenol dihidrocloreto**



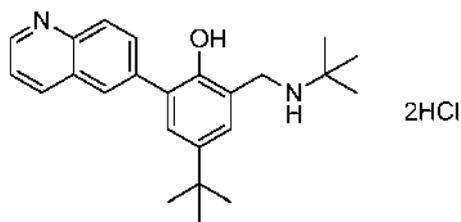
20 El compuesto base se preparó como un sólido amarillo higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y quinolina-3-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific]. HPLC/MS $R_t = 1,64$ min, m/z 363,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,3H_2O$: C 62,82, H 7,60, N 6,11, Cl 15,45; se halló: C 62,72, H 7,61, N 5,98, Cl 15,54.

25 **Ejemplo 4: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(quinolina-5-il)fenol dihidrocloreto**



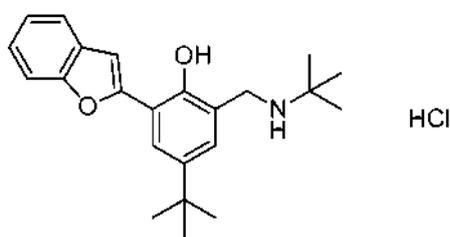
30 El compuesto base se preparó como un sólido crema higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y quinolina-5-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific]. HPLC/MS $R_t = 1,20$ min, m/z 363,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$: C 63,57, H 7,56, N 6,18, Cl 15,64; se halló: C 63,41, H 7,34, N 6,02, Cl 15,64.

35 **Ejemplo 5: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(quinolina-6-il)fenol dihidrocloreto**



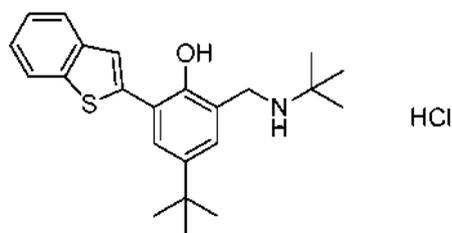
5 El compuesto base se preparó como un sólido crema higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y quinolina-6-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific].
HPLC/MS $R_t = 1,23$ min, m/z 363,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 6: 2-(Benzofurano-2-il)-4-(*tert*-butil)-6-((*tert*-butilamino)metil)fenol hidrocloreuro



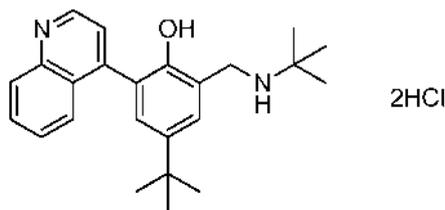
10 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y benzofurano-2-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific]. HPLC/MS $R_t = 3,88$ min, m/z 352,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{29}NO_2$ HCl: C 71,21, H 7,79, N 3,61, Cl 9,14; se halló: C 71,42, H 7,97, N 3,63, Cl 9,18.

Ejemplo 7: 2-(Benzo[*b*]tiofeno-2-il)-4-(*tert*-butil)-6-((*tert*-butilamino)metil)fenol hidrocloreuro

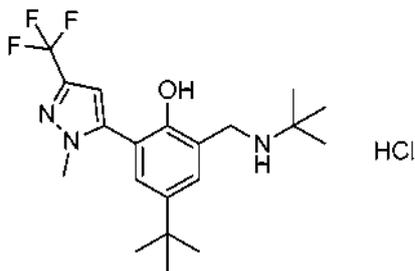


20 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando el 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico con benzotiofeno-2-ácido borónico [comprado a Frontier Scientific]. HPLC/MS $R_t = 4,11$ min, m/z 368,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{29}NOS$ HCl: C 68,38, H 7,48, N 3,47, Cl 8,78; se halló: C 68,58, H 7,55, N 3,43, Cl 8,85.

Ejemplo 8: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(quinolina-4-il)fenol dihidrocloreuro

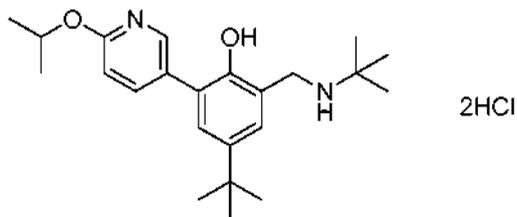


30 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y quinolina-4-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific].
HPLC/MS $R_t = 1,22$ min, m/z 363,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{30}N_2O$ 2HCl 0,2H₂O: C 65,66, H 7,44, N 6,38, Cl 16,15; se halló: C 65,68, H 7,32, N 6,36, Cl 15,96.

Ejemplo 9: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)fenol hidrocloreuro

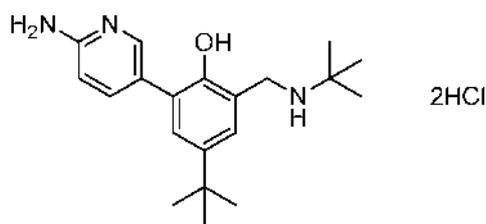
- 5 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 1-metil-3-trifluorometil-pirazol-5-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific].
HPLC/MS $R_t = 3,93$ min, m/z 384,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{28}F_3N_3O$ HCl: C 57,21, H 6,96, N 10,01, Cl 8,44; se halló: C 56,78, H 6,73, N 9,76, Cl 8,39.

10

Ejemplo 10: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-isopropoxipiridina-3-il)fenol dihidrocloreuro

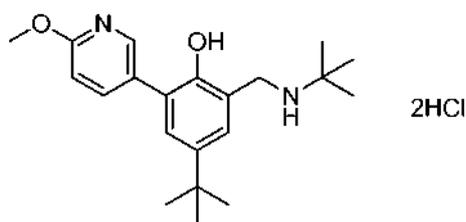
- 15 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-isopropoxi-piridina-5-ácido borónico [comprados a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 4,11$ min, m/z 371,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_2$ 2HCl 0,6H₂O: C 60,81, H 8,25, N 6,17, Cl 15,61; se halló: C 61,06, H 8,16, N 6,10, Cl 15,21.

20

Ejemplo 11: 2-(6-Aminopiridina-3-il)-4-(*tert*-butil)-6-(*tert*-butilamino)metil)fenol dihidrocloreuro

- 25 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-aminopiridina-5-ácido borónico pinacol éster [comprados a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 0,94$ min, m/z 328,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{29}N_3O$ 2HCl 0,25H₂O: C 59,33, H 7,84, N 10,38, Cl 17,51; se halló: C 59,60, H 7,90, N 10,11, Cl 17,16.

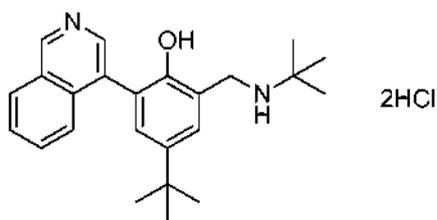
30

Ejemplo 12: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-metoxipiridina-3-il)fenol dihidrocloreuro

El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando el 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico con 2-metoxipiridina-5-ácido borónico [comprado a Frontier Scientific].

- 5 HPLC/MS $R_t = 3,04$ min, m/z 343,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1,25H_2O$: C 57,60, H 7,94, N 6,40, Cl 16,19; se halló: C 57,66, H 7,98, N 6,38, Cl 15,96.

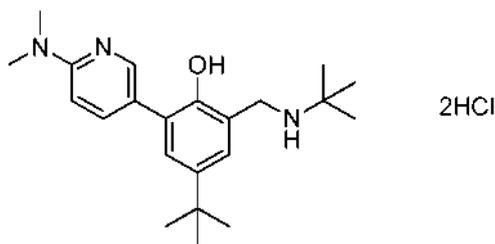
Ejemplo 13: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(isoquinolina-4-il)fenol dihidrocloruro



- 10 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxacina (Intermedio 1) e isoquinolina-4-ácido borónico pinacol éster [comprados a Combi-Blocks].

- 15 HPLC/MS $R_t = 1,65$ min, m/z 363,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,75H_2O$: C 61,73, H 7,66, N 6,00, Cl 15,18; se halló: C 61,38, H 7,62, N 5,90, Cl 15,32.

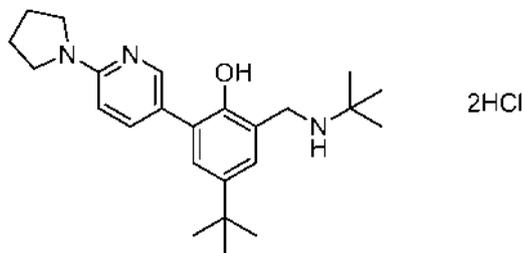
Ejemplo 14: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(dimetilamino)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro



- 20 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-(dimetilamino)piridina-5-ácido borónico [comprados a Combi-Blocks].

- 25 HPLC/MS $R_t = 0,89$ min, m/z 356,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{22}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$: C 60,65, H 8,28, N 9,65, Cl 16,28; se halló: C 60,63, H 7,95, N 9,52, Cl 16,38.

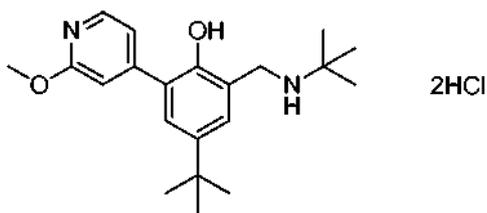
Ejemplo 15: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(pirrolidina-1-il)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro



- 30 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando el 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico con 6-(pirrolidina-1-il)piridina-3-ácido borónico [comprado a Combi-Blocks].

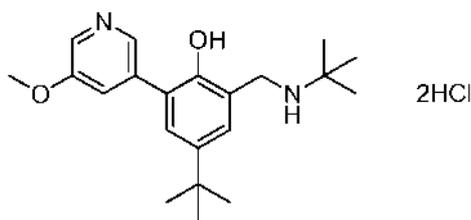
- 35 HPLC/MS $R_t = 1,00$ min, m/z 382,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$: C 62,44, H 8,25, N 9,10, Cl 15,36; se halló: C 62,58, H 7,93, N 9,03, Cl 15,49.

Ejemplo 16: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-metoxipiridina-4-il)fenol dihidrocloruro



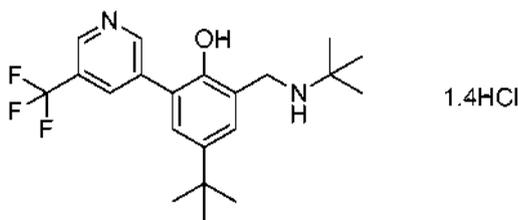
5 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6- di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-metoxipiridina-4-ácido borónico [comprados a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 1,70$ min, m/z 343,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2$ 2HCl: C 60,72, H 7,76, N 6,74, Cl 17,07; se halló: C 60,66, H 7,72, N 6,64, Cl 17,02.

10 **Ejemplo 17: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-metoxipiridina-3-il)fenol dihidrocloruro**



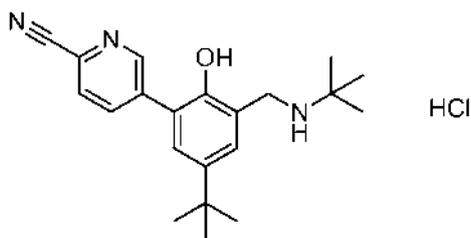
15 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6- di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 5-metoxipiridina-3-ácido borónico [comprados a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 1,23$ min, m/z 343,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2$ 2HCl: C 60,72, H 7,76, N 6,74, Cl 17,07; se halló: C, H, N, Cl.

20 **Ejemplo 18: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol 1,4 hidrocloreuro**

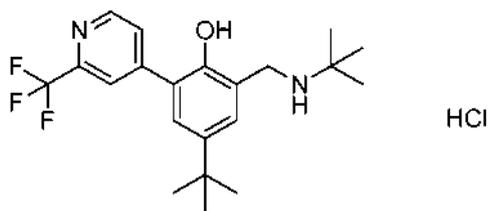


25 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 3-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [Intermedio 2].
HPLC/MS $R_t = 3,28$ min, m/z 381,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ 1,4HCl: C 58,45, H 6,63, N 6,49, Cl 11,50; se halló: C 58,11, H 7,05, N 6,35, Cl 11,15.

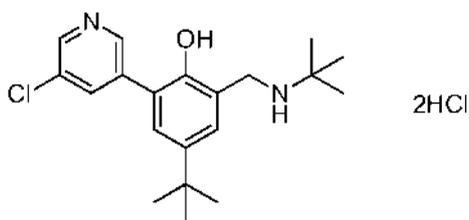
30 **Ejemplo 19: 5-(5-(*tert*-Butil)-3-((*tert*-butilamino)metil)-2-hidroxifenil)picolinonitrilo hidrocloreuro**



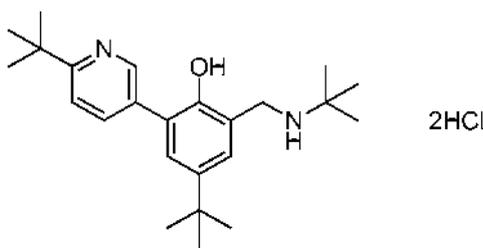
El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-cianopiridina-5-ácido borónico pinacol éster [comprados a Frontier Scientific].

Ejemplo 20: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol hidrocloreuro

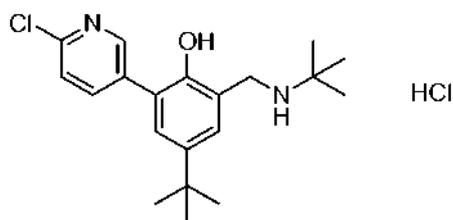
5 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-(trifluorometil)piridina-4-ácido borónico [Intermedio 3].
 10 HPLC/MS $R_t = 3,52$ min, m/z 381,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ HCl: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; se halló: C 60,29, H 6,79, N 6,71, Cl 8,82.

Ejemplo 21: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-cloropiridina-3-il)fenol dihidrocloreuro

15 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 3-cloropiridina-5-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific].
 20 HPLC/MS $R_t = 2,71$ min, m/z 347,2 y 349,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{27}ClN_2O$ 2HCl: C 57,22, H 6,96, N 6,67, Cl 25,33; se halló: C 56,97, H 6,93, N 6,53, Cl 25,16.

Ejemplo 22: 4-(*tert*-Butil)-2-(6-(*tert*-butil)piridina-3-il)-6-((*tert*-butilamino)metil)fenol dihidrocloreuro

25 El compuesto base se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-(*tert*-butil)piridina-5-ácido borónico [Intermedio 4].
 30 HPLC/MS $R_t = 2,55$ min, m/z 369,4 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{24}H_{36}N_2O$ 2HCl H_2O : C 62,73, H 8,77, N 6,10, Cl 15,43; se halló: C 62,74, H 8,70, N 5,91, Cl 15,14.

Ejemplo 23: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-cloropiridina-3-il)fenol hidrocloreuro

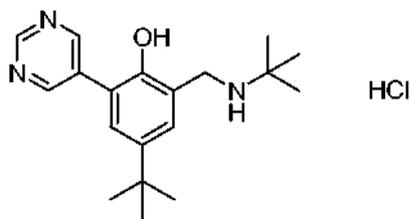
35 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-

bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-cloropiridina-5-ácido borónico [comprados a Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 3,43$ min, m/z 347,2 y 349,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{27}ClN_2O$ HCl: C 62,66, H 7,36, N 7,31, Cl 18,50; se halló: C 62,39, H 7,54, N 7,25, Cl 18,54.

5

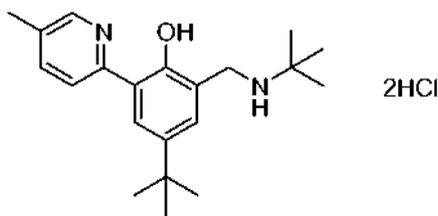
Ejemplo 24: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(pirimidina-5-il)fenol hidrocloreto



10 El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxacina (Intermedio 1) y pirimidina-5-ácido borónico. HPLC/MS $R_t = 1,30$ min, m/z 314,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 25: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-metilpiridina-2-il)fenol dihidrocloreto

15



Etapas 1: 2-(5-(*tert*-Butil)-2-metoxifenil)-5-metilpiridina

20 Una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina [comprada a TCI] (0,827 g, 4,81 mmol), (5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)ácido borónico [Intermedio 5] (1,2 g, 5,77 mmol) y carbonato de potasio (0,997 g, 7,21 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (277,8 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C en una ampolla sellada durante 22 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (80 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 35% de etil acetato en hexanos para dar **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-5-metilpiridina** (1,216 g, rendimiento de 99%) como un aceite incoloro. HPLC/MS $R_t = 2,58$ min, m/z 256,1 ($M+H^+$).

30

Etapas 2: 4-(*tert*-Butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol

35 A una solución de 2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-5-metilpiridina (1,216 g, 4,76 mmol) en diclorometano seco (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno se adicionó gota a gota a una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 9,52 mL, 9,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente para 5 horas. Después, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C, se adicionó metanol (50 mL) gota a gota y, a continuación, la mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (100 mL) y se volvió a concentrar para dar un sólido rosa. Se adicionó una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio (80 mL) y la suspensión resultante se extrajo con etil acetato (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 15% de etil acetato en hexanos para dar **4-(*tert*-butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol** (1,062 g, rendimiento de 92%) como un jarabe amarillo. HPLC/MS $R_t = 7,08$ min, m/z 242 ($M+H^+$).

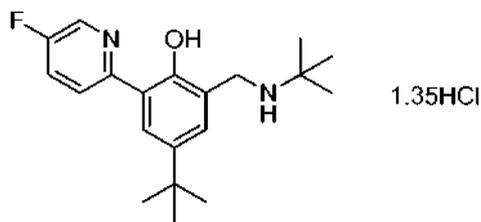
45

Etapas 3: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-metilpiridina-2-il)fenol dihidrocloreto

50 Una mezcla de paraformaldehído (661 mg, 22,0 mmol) y *tert*-butilamina (2,32 mL, 22,0 mmol) en isopropanol (10 mL) se reflujo suavemente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se adicionó una solución de 4-(*tert*-butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol (1,062 g, 4,4 mmol) en isopropanol (5 mL) y la mezcla de reacción se reflujo durante 6 días. Después, la

mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. La 3,4- dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina cruda se disolvió en etanol absoluto (90 mL), se adicionó una solución acuosa de ácido hidroclicórico 1,0 M (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, la solución acuosa resultante se diluyó a 50 mL con una solución acuosa de ácido hidroclicórico 1,0 M y se lavó con etil acetato (50 mL). La fase acuosa se basificó a un pH 7-8 mediante la adición de un carbonato de sodio sólido y la suspensión lechosa resultante se extrajo con etil acetato (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera medio saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se disolvió en etanol absoluto (50 mL), se adicionó una solución de cloruro de hidrógeno-etanol (1,25 M, 18,44 mL, 23,05 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido crema. Se adicionó dietiléter (50 mL) y etanol absoluto (15 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-metilpiridina-2-il)fenol dihidroclicórico** (1,466 g, rendimiento del 83%) como un sólido blanco higroscópico. HPLC/MS R_t = 4,39 min, m/z 327,2 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₁H₃₀N₂O 2HCl 1,4H₂O: C 59,40, H 8,26, N 6,60, Cl 16,70; se halló: C 59,25, H 8,40, N 6,54, Cl 16,72.

Ejemplo 26: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoropiridina-2-il)fenol 1,35 hidroclicórico

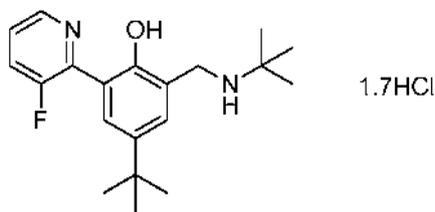


Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-5-fluoropiridina** se preparó como un jarabe incoloro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-bromo-5-fluoropiridina [comprada a TCI]. HPLC/MS R_t = 7,06 min, m/z 260,1 (M+H⁺).

Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(5-fluoropiridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido crema cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2. HPLC/MS R_t = 7,32 min, m/z 246,1 (M+H⁺).

Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoropiridina-2-il)fenol 1,35hidroclicórico** se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3. HPLC/MS R_t = 3,88 min, m/z 331,2 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₀H₂₇FN₂O 1,35HCl 0,3H₂O: C 62,38, H 7,58, N 7,27, Cl 12,43; se halló: C 62,20, H 7,58, N 7,21, Cl 12,32.

Ejemplo 27: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-fluoropiridina-2-il)fenol 1,7 hidroclicórico



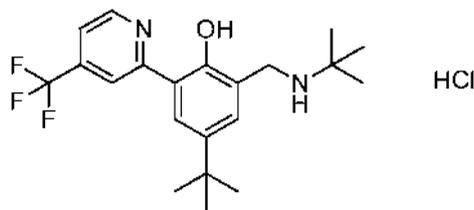
Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-3-fluoropiridina** se preparó como un jarabe amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-bromo-3-fluoropiridina [comprada a TCI]. HPLC/MS R_t = 6,25 min, m/z 260,1 (M+H⁺).

Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(3-fluoropiridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido crema cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2. HPLC/MS R_t = 7,22 min, m/z 246,1 (M+H⁺).

Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-fluoropiridina-2-il)fenol 1,7hidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.
 HPLC/MS $R_t = 3,89$ min, m/z 331,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{27}FN_2O \cdot 1,7HCl$: C 61,21, H 7,37, N 7,14, Cl 15,36; se halló: C 61,38, H 7,11, N 7,11, Cl 15,47.

5

Ejemplo 28: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol hidrocloruro

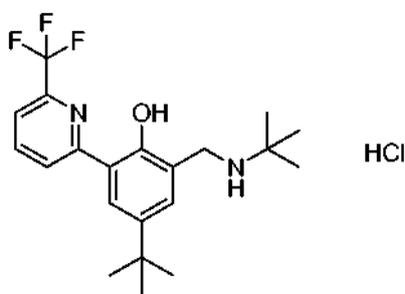


10 Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-4-(trifluorometil)piridina** se preparó como un jarabe incoloro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina [comprada a Oakwood].
 HPLC/MS $R_t = 8,08$ min, m/z 310,1 ($M+H^+$).

15 Etapa 2: La **4-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido crema cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.
 HPLC/MS $R_t = 8,06$ min, m/z 296,1 ($M+H^+$).

20 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol hidrocloruro** se preparó como un sólido amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.
 HPLC/MS $R_t = 4,43$ min, m/z 381,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; se halló: C 60,04, H 6,56, N 6,65, Cl 8,53.

25 **Ejemplo 29: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol hidrocloruro**

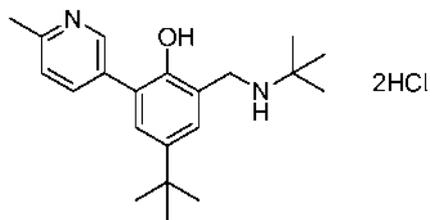


30 Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridina** se preparó como un sólido blanco cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina [comprada a Combi-Blocks].
 HPLC/MS $R_t = 8,17$ min, m/z 310,1 ($M+H^+$).

35 Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.
 HPLC/MS $R_t = 8,01$ min, m/z 296,1 ($M+H^+$).

40 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol hidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.
 HPLC/MS $R_t = 4,50$ min, m/z 381,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; se halló: C 60,56, H 6,71, N 6,69, Cl 8,58.

Ejemplo 30: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-metilpiridina-3-il)fenol dihidrocloruro

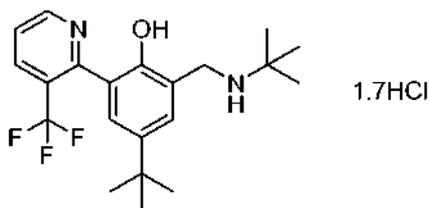


5 Etapa 1: La **2-5-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-2-metilpiridina** se preparó como un aceite amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 5-bromo-2-picolina. HPLC/MS $R_t = 2,88$ min, m/z 256,1 ($M+H^+$).

10 Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(6-metilpiridina-3-il)fenol** se preparó como un jarabe incoloro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2. HPLC/MS $R_t = 1,69$ min, m/z 242,1 ($M+H^+$).

15 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-metilpiridina-3-il)fenol dihidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3. HPLC/MS $R_t = 1,10$ min, m/z 327,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{30}N_2O$ 2HCl: C 63,15, H 8,08, N 7,01, Cl 17,75; se halló: C 63,30, H 8,04, N 6,75, Cl 17,90.

Ejemplo 31: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol 1,7hidrocloruro

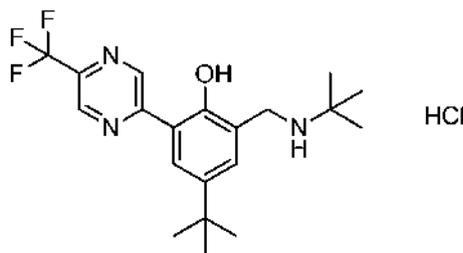


20 Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-3-fluoropiridina** se preparó como un aceite amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina [comprada a TCI]. HPLC/MS $R_t = 6,90$ min, m/z 310,1 ($M+H^+$).

25 Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(3-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido amarillo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2. HPLC/MS $R_t = 6,01$ min, m/z 296,1 ($M+H^+$).

30 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol 1,7hidrocloruro** se preparó como un sólido crema usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3. HPLC/MS $R_t = 3,80$ min, m/z 381,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ 1,7HCl: C 57,01, H 6,54, N 6,33, Cl 13,62; se halló: C 56,64, H 6,37, N 6,25, Cl 13,71.

35 **Ejemplo 32: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piracina-2-il)fenol hidrocloruro**



40 Etapa 1: La **2-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piracina** se preparó como un sólido blanco cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 2-cloro-5-(trifluorometil)piracina [comprada a Matrix Scientific].

HPLC/MS R_t = 8,07 min, m/z 311,1 ($M+H^+$).

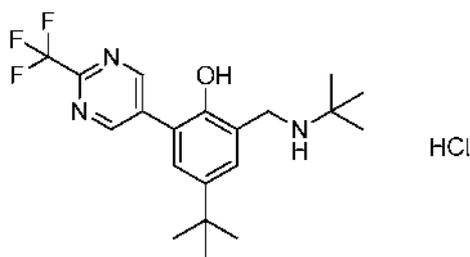
Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)piracina-2-il)fenol** se preparó como un sólido amarillo cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.

5 HPLC/MS R_t = 7,59 min, m/z 297,1 ($M+H^+$).

Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piracina-2-il)fenol hidrocloreto** se preparó como un sólido crema usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.

10 HPLC/MS R_t = 4,56 min, m/z 382,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{26}F_3N_3O$ HCl: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; se halló: C 57,62, H 6,31, N 10,04, Cl 8,58.

Ejemplo 33: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol hidrocloreto



15 Etapa 1: La **5-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)pirimidina** se preparó como un sólido blanco cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina [comprada a Matrix Scientific].

20 HPLC/MS R_t = 7,80 min, m/z 311,1 ($M+H^+$).

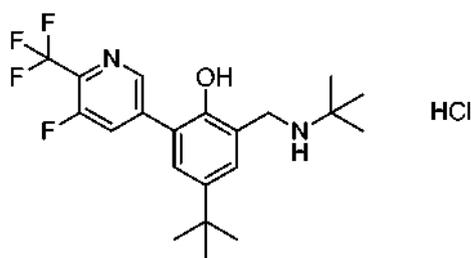
Etapa 2: La **4-(*tert*-butil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol** se preparó como un sólido blanco cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.

HPLC/MS R_t = 6,59 min, m/z 297,1 ($M+H^+$).

25 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol hidrocloreto** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.

HPLC/MS R_t = 3,72 min, m/z 382,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{26}F_3N_3O$ HCl $0,3H_2O$: C 56,75, H 6,57, N 9,93, Cl 8,38; se halló: C 56,60, H 6,66, N 9,63, Cl 8,38.

30 **Ejemplo 34: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto**



35 Etapa 1: La **5-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina [comprada a Matrix Scientific].

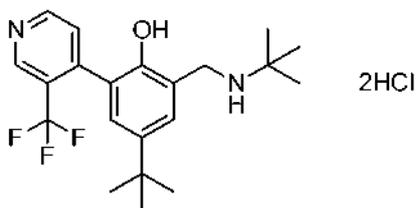
HPLC/MS R_t = 8,44 min, m/z 328,1 ($M+H^+$).

40 Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido tostado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.

HPLC/MS R_t = 7,22 min, m/z 314,1 ($M+H^+$).

Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.

45 HPLC/MS R_t = 4,24 min, m/z 399,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{26}F_4N_2O$ HCl: C 58,00, H 6,26, N 6,44, Cl 8,15; se halló: C 58,19, H 6,11, N 6,43, Cl 8,39.

Ejemplo 35: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol dihidrocloruro

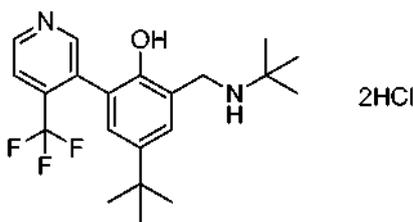
5 Etapa 1: La **4-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-3-fluoropiridina** se preparó como un aceite incoloro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 4-bromo-3-(trifluorometil)piridina hidrobromuro [comprado a Matrix Scientific].
HPLC/MS $R_t = 7,23$ min, m/z 310,1 ($M+H^+$).

10 Etapa 2: La **4-(*tert*-butil)-2-(3-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol** se preparó como un sólido tostado claro cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.
HPLC/MS $R_t = 5,95$ min, m/z 296,1 ($M+H^+$).

15 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol dihidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.
HPLC/MS $R_t = 3,42$ min, m/z 381,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ 2HCl: C 55,63, H 6,45, N 6,18, Cl 15,64; se halló: C 55,74, H 6,47, N 6,22, Cl 15,62.

Ejemplo 36: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol 1,9hidrocloruro

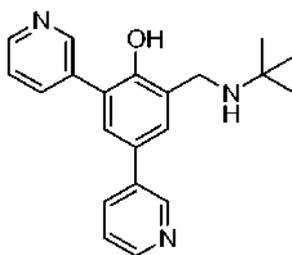
20



25 Etapa 1: La **3-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)-4-fluoropiridina** se preparó como un aceite incoloro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 1, reemplazando la 2-bromo-5-metilpiridina con 3-bromo-4-(trifluorometil)piridina [comprada a Matrix Scientific].
HPLC/MS $R_t = 7,31$ min, m/z 310,1 ($M+H^+$).

30 Etapa 2: La **4-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido tostado cristalino usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 2.
HPLC/MS $R_t = 5,99$ min, m/z 296,1 ($M+H^+$).

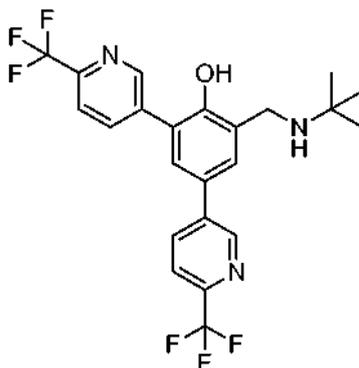
35 Etapa 3: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol 1,9hidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3.
HPLC/MS $R_t = 3,91$ min, m/z 381,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ 1,9HCl: C 56,08, H 6,48, N 6,23, Cl 14,98; se halló: C 55,92, H 6,30, N 6,22, Cl 14,58.

Ejemplo 37: 2-((*tert*-Butilamino)metil)-4,6-di(piridina-3-il)fenol

40 Una mezcla de 6,8-dibromo-3-(*tert*-butil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][13]oxacina (Intermedio 6) (0,621 g, 1,79 mmol), piridina-3-ácido borónico [comprada a Boron Molecular Limited] (0,660 g, 5,37 mmol) y carbonato de potasio (1,979 g,

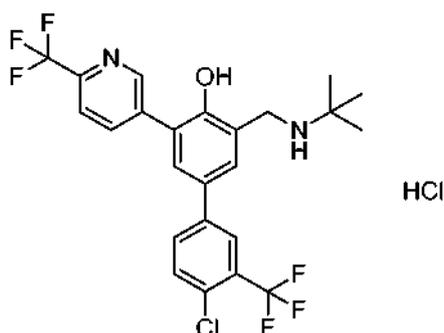
14,3 mmol) en 2-propanol (30 mL) y agua (6 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (107 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 72°C durante 30 minutos y, después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto se purificó mediante cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar **2-((*tert*-butilamino)metil)-4,6-di(piridina-3-il)fenol** (151 mg) como un sólido color hueso.
HPLC/MS R_t = 3,05 min, m/z 334,1 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 38: 2-((*tert*-Butilamino)metil)-4,6-bis(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol**



15 Una mezcla de 6,8-dibromo-3-(*tert*-butil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][13]oxacina (Intermedio 6) (0,621 g, 1,79 mmol), 6-(trifluorometil)piridina-3-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (1,025 g, 5,37 mmol) y carbonato de potasio (1,979 g, 14,3 mmol) en 2-propanol (30 mL) y agua (6 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (114 mg, 0,099 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 72°C durante 60 minutos y, después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con 1:1 v/v MTBE/hexano, se filtró y después se secó a 40°C/4-8 mm Hg para dar **2-((*tert*-butilamino)metil)-4,6-bis(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** (0,358 g) como un sólido color hueso.
HPLC/MS R_t = 10,30 min, m/z 470,1 (M+H⁺).

25 **Ejemplo 39: 3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-cloro-3'-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocioruro**



30 **Etapa 1: 8-Bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina**

35 Una mezcla de 6,8-dibromo-3-(*tert*-butil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][13]oxacina (Intermedio 6) (2,4 g, 6,92 mmol), (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ácido borónico (1,628 g, 7,27 mmol) y carbonato de potasio (1,434 g, 10,4 mmol) en 2-propanol (40 mL) y agua (8 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (336 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 72°C durante 3 h y, después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido que se recristalizó de etil acetato para dar **8-bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina** (0,625 g).
HPLC/MS R_t = 12,51 min, m/z 436,0 (M+H⁺ del producto hidrolizado).

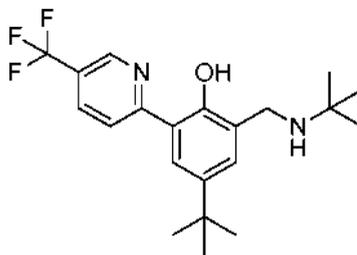
40

Etapa 2: 3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-cloro-3'-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocioruro

Una mezcla de 8-bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (0,5 g, 1,12 mmol), 6-(trifluorometil)piridina-3-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (0,224 g, 1,17 mmol) y carbonato de potasio (0,232 g, 1,68 mmol) en 2-propanol (20 mL) y agua (4 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (64,6 mg, 0,056 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 72°C durante 5 h y, después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar 0,163 g de un producto como un sólido amarillo. El sólido se disolvió en etil acetato, y la solución resultante se trató con un 37% de ácido hidrociorico (0,05 g). El producto sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con etil acetato para dar **3-((*tert*-butilamino)metil)-4'-cloro-3'-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocioruro** (0,135 g) como un polvo blanco.

HPLC/MS R_t = 14,01 min, m/z 503,1 (M+H⁺).

Ejemplo 40: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol



Etapa 1: 4-(*tert*-Butil)-2-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol

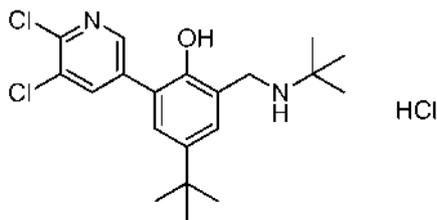
Una mezcla de 2-(benciloxi)-5-(*tert*-butil)ácido fenilborónico (1,0 g, 3,52 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (0,80 g, 3,54 mmol) y carbonato de potasio (1 g, 7,24 mmol) en DME (20 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (200,0 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con etil acetato (50 mL), la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con una elución del 30% de etil acetato en hexanos para dar el intermedio de bencil éter. Una solución de bencil éter en etanol (20 mL) se adicionó a un 5% de paladio en carbono (100 mg) y la mezcla se hidrogenó durante la noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar **4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol**.

MS m/z 296,1 (M+H⁺).

Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3, reemplazando el 4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol con 4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)fenol.

MS m/z 381,1 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 8,7 (br s, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,1 (br s, 2H), 1,4 (s, 9H), y 1,3 (s, 9H).

Ejemplo 41: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol hidrocioruro



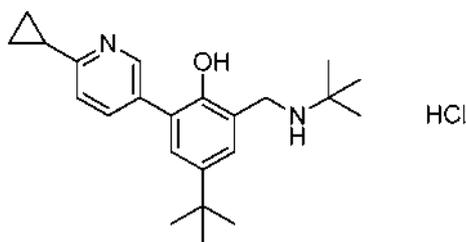
Etapa 1: 4-(*tert*-Butil)-2-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol

Una mezcla de 5-(*tert*-butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)ácido bencenoborónico (Intermedio 7) (1,0 g, 3,54 mmol), 5-bromo-2,3-dicloropiridina (0,80 g, 3,53 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,85 mmol) en DME (20 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (200,0 mg, 0,17 mmol)

y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con etil acetato (50 mL), la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con una elución del 30% de etil acetato en hexanos para dar el intermedio de éter MEM. El éter de MEM se agitó en un 10% de ácido hidroclicórico en etanol a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar **4-(*tert*-butil)-2-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol**.

Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol hidroclicórico** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3, reemplazando el 4-(*tert*-butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol con 4-(*tert*-butil)-2-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol. Mpt. 214-216°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (s, 1H), 8,7 (br s, 2H), 8,5 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H), 4,1 (m, 2H), 1,4 (s, 9H) y 1,2 (s, 9H).

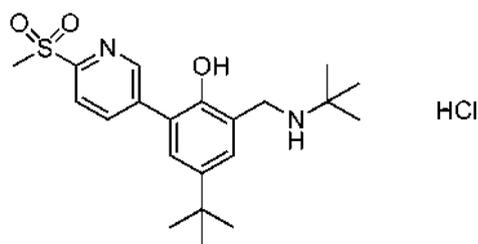
Ejemplo 42: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenol hidroclicórico



Etapa 1: El **4-(*tert*-Butil)-2-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 1, reemplazando la 5-bromo-2,3-dicloropiridina con 5-bromo-2-ciclopropilpiridina.

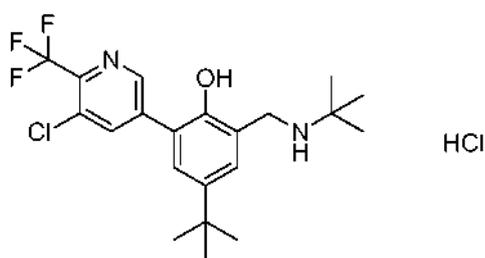
Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenol hidroclicórico** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3, reemplazando el 4-(*tert*-butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol con 4-(*tert*-butil)-2-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenol.

Ejemplo 43: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(metilsulfonil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico



El compuesto base se preparó como un sólido blanco usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 desde 8-bromo-3,6-di-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina (Intermedio 1) y 2-metilsulfonilpiridina-5-ácido borónico pinacol éster [comprados a Combi-Blocks]. HPLC/MS R_t = 1,7 min, m/z 391,1 (M+H⁺); mpt. 229-232°C.

Ejemplo 44: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico



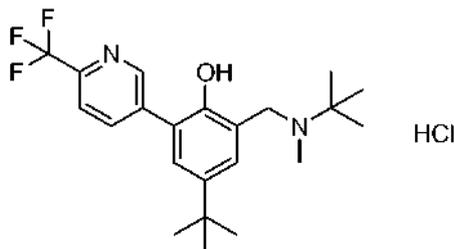
Etapa 1: El **4-(*tert*-butil)-2-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 1, reemplazando la 5-bromo-2,3-dicloropiridina con 5-bromo-

3-cloro- 2-(trifluorometil)piridina.

Etapa 2: El **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 25, Etapa 3, reemplazando el 4-(*tert*-butil)-2-(5-metilpiridina-2-il)fenol con 4-(*tert*-butil)-2-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol.

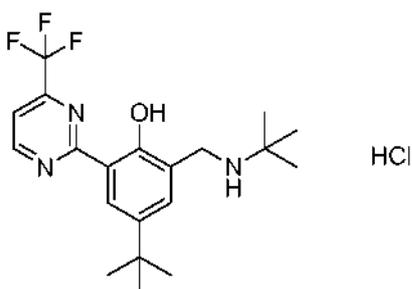
Mpt. 230-233°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,6 (br s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,1 (br s, 2H), 1,4 (s, 9H) y 1,2 (s, 9H).

Ejemplo 45: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro



Se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución de 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol [Ejemplo 1, base libre] (500 mg, 1,32 mmol) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante una hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tolueno y se volvió a concentrar bajo presión reducida para obtener la sal de trifluoroacetato (652 mg, rendimiento del 100%). La sal de trifluoroacetato se disolvió en una solución de metanol (7 mL) y diclorometano (0,7 mL). La solución se enfrió a 0°C y una solución de diazometano 2 M en éter (2 mL, 4 mmol) se adicionó poco a poco. Se permitió que la solución se entibie a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se templó mediante la adición de ácido acético (1 mL). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó usando dos ejecuciones de cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos aislando el punto menos polar de los dos puntos principales de la CCF. El residuo se disolvió en un exceso de una solución de ácido hidrocloreuro 1 N en etanol, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido se trituró con éter para dar **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro** (140 mg, rendimiento del 34%) como un sólido color hueso. HPLC/MS *R*_t = 3,99 min, *m/z* 395,2 (M+H⁺); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,27 (br s, 1H), 8,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,2 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 2,58 (br s, 3H), 1,48 (s, 9H) y 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 46: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocloreuro



Etapa 1: **5-(*tert*-Butil)-2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)benzaldehído**

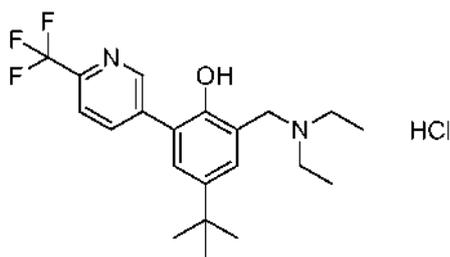
A una mezcla desgasificada de nitrógeno de 3-bromo-5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-benzaldehído [CAS # 119646-68-3] (1,00 g, 3,89 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,98 g, 7,80 mmol) y acetato de potasio (1,15 g, 11,7 mmol) en dioxano (50 mL) bajo nitrógeno se adicionó un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (285 mg, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 85°C durante 16 horas. Se permitió que la reacción se enfríe hasta alcanzar los 25°C, en cuyo momento se adicionó carbonato de sodio acuoso 2 M (9,7 mL, 19,5 mmol) y 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina (1,42 g, 7,78 mmol) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Se adicionó una segunda porción del complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (285 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (100 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La fase orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida y se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 70% de etil acetato en hexanos para dar **5-(*tert*-butil)-**

2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)benzaldehído (350 mg, rendimiento del 28%) como un sólido crema. HPLC/MS $R_t = 7,68$ min, m/z 325,1 ($M+H^+$).

Etapas 2: 4-(tert-Butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocloreto

A una solución de 5-(tert-butil)-2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)benzaldehído (324 mg, 1,00 mmol) y *tert*-butilamina (0,21 mL, 2,00 mmol) en metanol (10 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,20 mmol). La solución se agitó a 25°C durante una hora, en cuyo tiempo se adicionó una segunda porción de triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. La solución se llevó a un pH 1 mediante la adición de una solución de ácido hidrocloreto 1 N y después se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida y se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente de 100:0 a 0:100 v/v 100% de diclorometano para una solución de 10% metanol, 1 % hidróxido de amonio y 89% diclorometano. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de acetona en hexanos. El residuo se disolvió en un exceso de una solución de ácido hidrocloreto 1 N en etanol, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido se trituroó con éter para dar **4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocloreto** (156 mg, rendimiento del 38%) como un sólido color hueso. HPLC/MS $R_t = 4,70$ min, m/z 382,3 ($M+H^+$); 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,02 (s, 1H), 9,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), y 1,34 (s, 9H); análisis calculado para $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,48, H 6,51, N 10,06; se halló: C 57,40, H 6,67, N 9,85.

Ejemplo 47: 4-(tert-Butil)-2-((dietilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto



Etapas 1: 5-(tert-Butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído

Una mezcla de 3-bromo-5-(tert-butil)-2-hidroxibenzaldehído (Intermedio 8) (1,0 g, 3,89 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (817 mg, 4,28 mmol) y carbonato de potasio (1,34 g, 9,72 mmol) en DME (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (224,7 mg, 0,194 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y ácido hidrocloreto acuoso 1 M (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 10% de etil acetato en hexanos para dar **5-(tert-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído** (0,6904 g, rendimiento del 55%) como un sólido amarillo. HPLC/MS $R_t = 7,54$ min, m/z 324,1 ($M+H^+$).

Etapas 2: 4-(tert-Butil)-2-((dietilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto

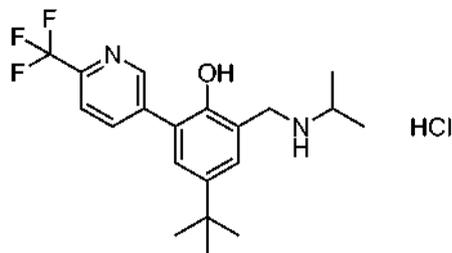
Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0,678 g, 3,20 mmol) a una solución de 5-(tert-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (0,69 g, 2,13 mmol), dietilamina (0,44 mL, 4,27 mmol) y ácido acético (0,12 mL, 2,13 mmol) en diclorometano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 horas. La reacción se templó mediante la adición de cloruro de agua (10 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un jarabe amarillo que se cristalizó parcialmente (0,261 g). El producto se disolvió en etanol absoluto (20 mL), se adicionó ácido hidrocloreto 1,25 M en etanol (2,2 mL, 2,74 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se adicionó dietiléter (20 mL) y etanol absoluto (2 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche y después se filtró para dar **4-(tert-butil)-**

2-((dietilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto (0,246 g, rendimiento del 28%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 4,13$ min, m/z 381,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ HCl: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; se halló: C 60,46, H 6,68, N 6,71, Cl 8,54.

Ejemplo 48: 4-(*tert*-Butil)-2-((isopropilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto

5

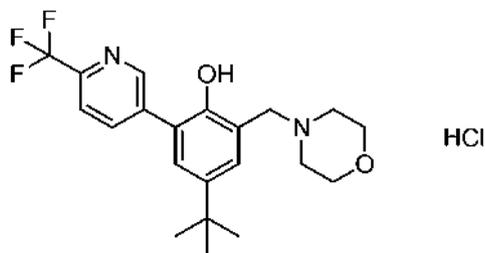


Se adicionó isopropilamina (0,20 mL, 2,32 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47 Etapa 1) (0,30 g, 0,93 mmol) en metanol (7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3,25 horas. Después, se adicionó borohidruro de sodio (52,7 mg, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. La reacción se templó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (50 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe incoloro que se cristalizó parcialmente. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 40% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un sólido blanco (0,352 g). El producto se disolvió en etanol absoluto (30 mL), se adicionó ácido hidrocloreto 1,25 M en etanol (2,97 mL, 3,71 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se adicionó dietiléter (25 mL) y etanol absoluto (7,5 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-((isopropilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto** (0,267 g, rendimiento del 72%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 3,66$ min, m/z 367,3 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{20}H_{25}F_3N_2O$ HCl: C 59,62, H 6,50, N 6,95, Cl 8,80; se halló: C 58,71, H 6,88, N 6,86, Cl 8,71.

Ejemplo 49: 4-(*tert*-Butil)-2-(morfolinometil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto

25

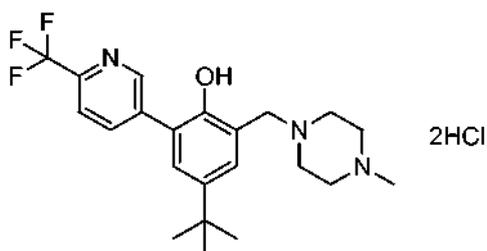


Se adicionó morfolina (0,16 mL, 1,86 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47, Etapa 1) (300 g, 0,93 mmol) en dicloroetano (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 minutos. Después, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (295 mg, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se templó mediante la adición de cloruro de agua (5 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (40 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (40 mL) y salmuera saturada (40 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un sólido blanco (0,323 g). El producto se disolvió en etanol absoluto (30 mL), se adicionó ácido hidrocloreto 1,25 M en etanol (2,62 mL, 3,28 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se adicionó dietiléter (35 mL) y etanol absoluto (5 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-(morfolinometil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto** (0,300 g, rendimiento del 75%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 4,57$ min, m/z 395,4 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$ HCl: C 58,54, H 6,08, N 6,50, Cl 8,23; se halló: C 58,68, H 6,14, N 6,43, Cl 8,38.

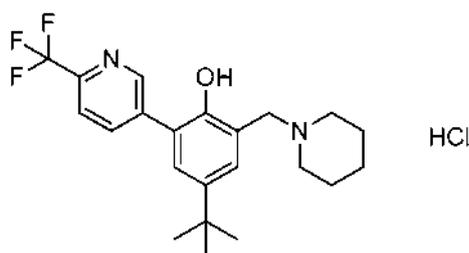
45

Ejemplo 50: 4-(*tert*-Butil)-2-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloreto



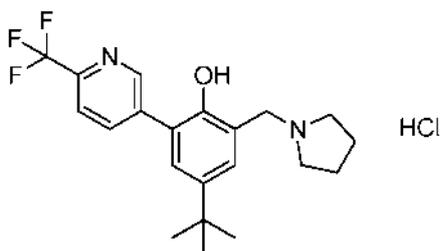
Se adicionó triacetoxihidruro de sodio (0,30 g, 1,4 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (0,35 g, 1,1 mmol) y 1-metil piperacina (0,14 mL, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar un jarabe amarillo que se disolvió en ácido hidroclórico 1,25 M en etanol (10 mL, 12,5 mmol). Después, la mezcla permaneció durante 20 minutos y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se trituró con dietiléter (10 mL) y el sólido se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** (0,26 g, rendimiento del 53%) como un sólido blanco. HPLC/MS $R_t = 5,16$ min, m/z 408,3 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,59 (bs, 2H), 3,95-3,55 (m, 8H), 3,03 (s, 3H) y 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 51: 4-(*tert*-Butil)-2-(piperidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloruro



Se adicionó triacetoxihidruro de sodio (0,30 g, 1,4 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (0,35 g, 1,1 mmol) y piperidina (0,13 mL, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. Se adicionaron piperidina (0,13 mL, 1,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,4 mmol) adicionales y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas. La reacción se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar un jarabe amarillo que se disolvió en ácido hidroclórico 1,25 M en etanol (10 mL, 12,5 mmol). La mezcla permaneció durante 20 minutos y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se trituró con dietiléter (10 mL) y el sólido se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-(piperidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloruro** (0,29 g, rendimiento del 62%) como un sólido blanco. HPLC/MS $R_t = 5,00$ min, m/z 393,2 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{22}H_{27}F_3N_2O$ HCl: C 61,61, H 6,58, N 6,53, Cl 8,27; se halló: C 61,66, H 6,27, N 6,51, Cl 8,41.

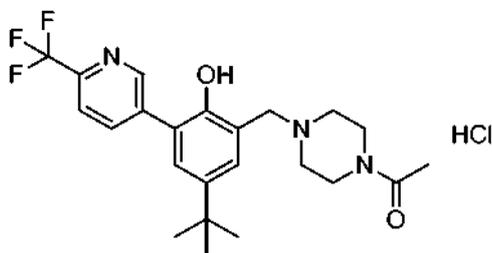
Ejemplo 52: 4-(*tert*-Butil)-2-(pirrolidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloruro



Se adicionó triacetoxihidruro de sodio (0,30 g, 1,4 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (0,35 g, 1,1 mmol) y pirrolidina (0,11 mL, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. Se adicionaron pirrolidina (0,11 mL, 1,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,4 mmol) adicionales y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 6 horas. La reacción se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar un jarabe amarillo que se disolvió en ácido hidrocórico 1,25 M en etanol (10 mL, 12,5 mmol). La mezcla permaneció durante 20 minutos y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se trituroó con dietiléter (10 mL) y el sólido se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-(pirrolidina-1-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocórico** (0,18 g, rendimiento del 42%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 4,67$ min, m/z 379,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{21}H_{25}F_3N_2O$ HCl: C 60,79, H 6,32, N 6,75, Cl 8,55; se halló: C 60,77, H 5,94, N 6,61, Cl 8,71.

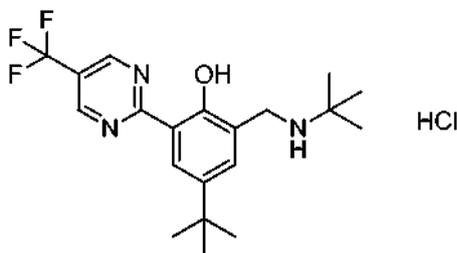
Ejemplo 53: 1-(4-(5-(*tert*-Butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)piperacina-1-il)etanona hidrocórico



Se adicionó triacetoxihidruro de sodio (0,41 g, 2,0 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (0,35 g, 1,1 mmol) y 1-acetilpiperacina (0,24 mL, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar un aceite incoloro que se disolvió en ácido hidrocórico 1,25 M en etanol (10 mL, 12,5 mmol). La mezcla permaneció durante 20 minutos y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se trituroó con dietiléter (10 mL) y el sólido se filtró para dar **1-(4-(5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)piperacina-1-il)etanona hidrocórico** (0,32 g, rendimiento del 61%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 4,51$ min, m/z 436,2 ($M+H^+$); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (bs, 1H), 8,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 7,5, 3,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,43 (bs, 2H), 4,11-2,80 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 54: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocórico



Etapa 1: 2-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina

Siguiendo un procedimiento de Ronald, R. C. y col. (J. Org. Chem., 1980, 40, 2224-2229) una solución 1,7 molar de *tert*-butil litio en pentano (6,70 mL, 11,3 mmol) se adicionó a una solución de 1-(*tert*-butil)-4-(metoximetoxi)benceno (2,00 g, 10,3 mmol, Kovacs, M. S. y col. J. Chem. Soc. Dalton, 2001, 3015-3024) en pentano (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se precipitó un sólido y el pentano se evaporó bajo una corriente estable de gas de nitrógeno. A este sólido restante se adicionó tetrahidrofurano (50 mL) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -78°C. Se adicionó trimetil borato (1,70 mL, 15,5 mmol) lentamente y la solución se agitó a -78°C bajo gas de nitrógeno durante 30 minutos. La cromatografía de capa fina mostró el consumo del material de partida y se adicionó agua (10 mL). A continuación, la solución se repartió entre etil acetato y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La fase

orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2,70 g de **(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)fenil)ácido borónico** crudo que se usó sin purificación adicional.

5 A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (0,300 g, 1,64 mmol) en dimetoxietano (9 mL) se adicionó una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,7 mL, 7,4 mmol) y 5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)fenil)ácido borónico (0,500 g, 2,14 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante cinco minutos y se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (95 mg, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C en una ampolla sellada durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (25 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 mL), la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar **2-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina** (0,25 g, rendimiento de 44%) como un aceite incoloro. HPLC/MS R_t = 7,12 min, m/z 341,1 (M+H⁺).

15 Etapa 2: **4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol**

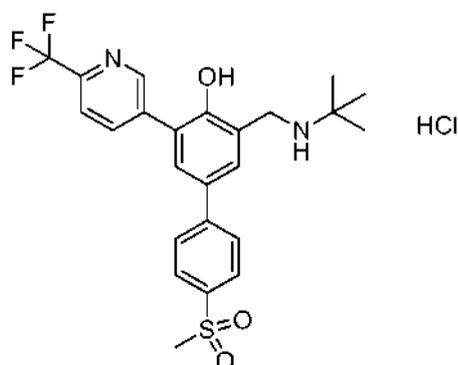
A una solución de 2-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina (0,23 g, 0,68 mmol) en metanol (10 mL) se adicionó una cantidad catalítica de ácido *para*-toluenosulfónico (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C abierta al aire durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar **4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol** (0,20 g, rendimiento del 100%) como un aceite incoloro. HPLC/MS R_t = 7,95 min, m/z 297,1 (M+H⁺).

Etapa 3: **4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocloreuro**

25 Una mezcla de paraformaldehído (102 mg, 3,4 mmol) y *tert*-butilamina (0,36 mL, 3,4 mmol) en isopropanol (2 mL) se reflujo suavemente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se adicionó una solución de 4-(*tert*-butil)-2-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol (0,20 g, 0,68 mmol) en isopropanol (5 mL) y la mezcla de reacción se reflujo durante 16 horas. Se adicionó una porción adicional de paraformaldehído (102 mg, 3,4 mmol) and *tert*-butilamina (0,36 mL, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se reflujo durante 16 horas más. Después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar 3,6-di-*tert*-butil-8-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina, que se disolvió en etanol absoluto (3 mL), se adicionó una solución acuosa de ácido hidrocloreúrico 1,0 M (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de solución (1% amonio, 10% metanol y 89% diclorometano) en diclorometano para dar un aceite incoloro. El producto se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno-etanol (1,25 M, 4,0 mL, 5,0 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido crema. El sólido se trituró con dietiléter (3 x 10 mL) y el sólido se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-**

40 **2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)fenol hidrocloreuro** (157 mg, rendimiento del 55%) como un sólido blanco. HPLC/MS R_t = 4,81 min, m/z 382,3 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O HCl: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; se halló: C 57,62, H 6,29, N 10,08, Cl 8,50.

45 **Ejemplo 55: 3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreuro**



50 Etapa 1: **4-Hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído**

Una mezcla de 5-bromosalicilaldehído (1,005 g, 5,0 mmol), 4-(metilsulfonil)ácido fenilborónico [comprada a Frontier

Scientific] (1,00 g, 5,00 mmol) y carbonato de potasio (1,727 g, 12,5 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Después, Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (288,9 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 21 horas. A continuación, la mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y ácido hidroclicoro acuoso 1 M (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe marrón. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 10 al 100% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un sólido amarillo (0,9 g). Después, el producto se trituró con dietiléter (50 mL) para dar **4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído** (0,707 g, rendimiento del 51%) como un sólido crema.

HPLC/MS R_t = 4,05 min, m/z 277,1 (M+H⁺).

Etapa 2: **5-Bromo-4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído**

A una mezcla de 4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (0,6544 g, 2,37 mmol) y acetato de sodio (291,4 mg, 3,55 mmol) en ácido acético (4 mL) y diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se adicionó bromo (0,12 mL, 2,37 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se azeotropó con tolueno (25 mL) para eliminar el ácido acético residual. El residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. Después, el producto se trituró con etil acetato (15 mL) y después con 10:1 v/v etil acetato : metanol (11 mL) para dar **5-bromo-4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído** (0,567 g, rendimiento del 67%) como un sólido amarillo.

HPLC/MS R_t = 5,11 min, m/z 355,0 y 357,0 (M+H⁺).

Etapa 3: **4-Hidroxi-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído**

Una mezcla de 5-bromo-4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (0,56 g, 1,58 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico (331 mg, 1,73 mmol) y carbonato de potasio (545 mg, 3,94 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Después, Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (91 mg, 0,079 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 50% de etil acetato en hexanos para dar **4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído** (149,9 mg, rendimiento del 23%) como un sólido blanco.

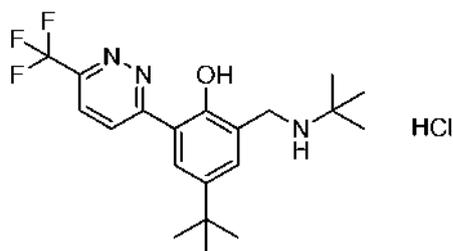
HPLC/MS R_t = 6,01 min, m/z 422,0 (M+H⁺).

Etapa 4: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidroclicoro**

Se adicionó *tert*-butilamina (0,072 mL, 0,69 mmol) a una suspensión de 4-hidroxi-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (144,5 mg, 0,34 mmol) en metanol (8 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 horas. Después, se adicionó borohidruro de sodio (19,5 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas más. Después, la reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (60 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (60 mL) y salmuera saturada (60 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 80% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un jarabe incoloro (0,146 g). El producto se disolvió en etanol absoluto (20 mL), se adicionó ácido hidroclicoro 1,25 M en etanol (0,98 mL, 1,22 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se disolvió en etanol (20 mL) se adicionó dietiléter (4 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y después se filtró para dar **3-((*tert*-butilamino)metil)-4'-(metilsulfonil)-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidroclicoro** (85,5 mg, rendimiento del 48%) como un sólido blanco.

HPLC/MS R_t = 3,00 min, m/z 479,4 (M+H⁺).

Ejemplo 56: **4-((*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicoro**



Etapas 1: 3-(5-(*tert*-Butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridacina

- 5 Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridacina [comprada a Combi-Blocks] (250 mg, 1,37 mmol), (5-(*tert*-butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ácido borónico [Intermedio 7] (463,8 mg, 1,64 mmol) y carbonato de potasio (284,5 mg, 2,06 mmol) en dimetoxietano (7,5 mL) y agua (2,5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (79,1 mg, 0,068 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C en una ampolla sellada durante 22 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (50 mL) y 10% de una solución acuosa de carbonato de sodio (50 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 30% de etil acetato en hexanos para dar **3-(5-(*tert*-butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridacina** (0,462 g, rendimiento del 88%) como un jarabe incoloro.
- 10 HPLC/MS R_t = 6,90 min, m/z 385,4 (M+H⁺).

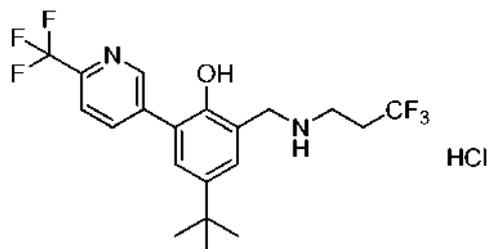
Etapas 2: 4-(*tert*-Butil)-2-(6-(trifluorometil)piridacina-3-il)fenol

- 20 Una solución de 3-(5-(*tert*-butil)-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridacina (0,452 g, 1,18 mmol) en metanol (50 mL) y un ácido hidroclórico acuoso 1,0 M (25 mL) se agitó a 60°C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol. La suspensión acuosa resultante se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (80 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido crema. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 20% de etil acetato en hexanos para dar **4-(*tert*-butil)-2-(6-(trifluorometil)piridacina-3-il)fenol** (0,282 g, rendimiento del 81%) como un sólido crema.
- 25 HPLC/MS R_t = 7,18 min, m/z 297,2 (M+H⁺).

Etapas 3: 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridacina-3-il)fenol hidrocioruro

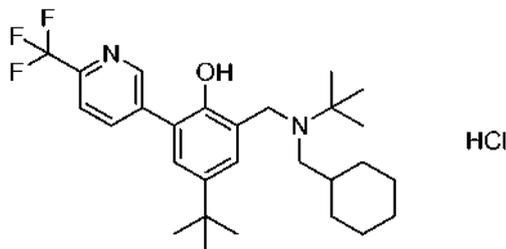
- 30 Una mezcla de paraformaldehído (137,8 mg, 4,59 mmol) y *tert*-butilamina (0,48 mL, 4,59 mmol) en isopropanol (5 mL) se reflujo suavemente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se adicionó una solución de 4-(*tert*-butil)-2-(6-(trifluorometil)piridacina-3-il)fenol (272 mg, 0,918 mmol) en isopropanol (10 mL) y la mezcla de reacción se reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a 4°C durante 1 hora y la suspensión resultante se filtró, lavando el producto sólido con isopropanol helado para dar un sólido blanco (239,8 mg). La 3,4- dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina cruda (239,8 mg) se disolvió en metanol (90 mL), se adicionó una solución acuosa de ácido hidroclórico 1,0 M (60 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol, la suspensión acuosa resultante se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó salmuera medio saturada (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido crema. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 6% de metanol (con un contenido del 1% de hidróxido de amonio acuoso) en diclorometano para dar el producto como un sólido crema (244,9 mg). El producto se disolvió en etanol absoluto (40 mL), se adicionó ácido hidroclórico 1,25 M en etanol (2,05 mL, 2,57 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. Se adicionó dietiléter (15 mL) y etanol absoluto (1 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridacina-3-il)fenol hidrocioruro (216,8 mg, rendimiento del 57%) como un sólido crema.**
- 40 HPLC/MS R_t = 4,57 min, m/z 382,4 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O HCl: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; se halló: C 57,54, H 6,59, N 10,05, Cl 8,57.

Ejemplo 57: **4-(*tert*-Butil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-6-(((3,3-trifluoropropil)amino)metil)fenol hidrocioruro**



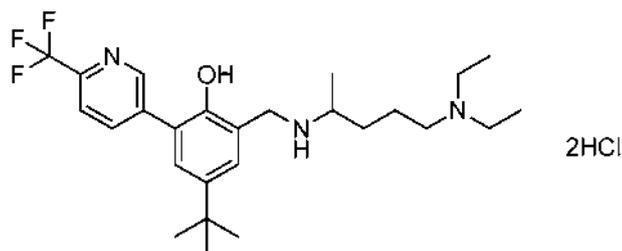
Se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (0,364 mL, 2,09 mmol) a una mezcla de 3,3,3-trifluoro-*n*-propilamina hidrocloreto (312,2 mg, 2,09 mmol) y 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47, Etapa 1) (270 mg, 0,835 mmol) en metanol (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4,5 horas. Después, se adicionó borohidruro de sodio (63,2 mg, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. La reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 mL) y la mezcla se repartió entre etil acetato (40 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (40 mL) y salmuera saturada (40 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 25% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un sólido blanco (287,8 mg, rendimiento del 82%). El producto se disolvió en etanol absoluto (30 mL), se adicionó ácido hidrocórico 1,25 M en etanol (2,2 mL, 2,74 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. Se adicionaron dietiléter (10 mL) y hexanos (10 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche y, a continuación, se filtró para dar **4-(*tert*-butil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-6-(((3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)fenol hidrocloreto** (275,8 mg, rendimiento del 72%) como un sólido blanco. HPLC/MS R_t = 5,09 min, m/z 421,3 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₀H₂₂F₆N₂O HCl: C 52,58, H 5,07, N 6,13, Cl 7,76; se halló: C 52,55, H 4,84, N 6,08, Cl 7,89.

Ejemplo 58: **4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butil(ciclohexilmetil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto**



A una solución de 3,6-di-*tert*-butil-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina (Ejemplo 75) (250 mg, 0,63 mmol) en THF (10 mL) bajo argón se adicionó gota a gota una solución de cloruro de ciclohexilmagnesio 2,0 M en dietiléter (0,41 mL, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, después, se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el producto crudo se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos. El producto se disolvió en una solución de ácido hidrocórico 1,25 M en etanol (5 mL, 6,3 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró bajo presión reducida y el producto se trituró con hexano para dar **4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butil(ciclohexilmetil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto** (162 mg, rendimiento del 50%) como un polvo blanco. HPLC/MS R_t = 7,2 min, m/z 477,5 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (bs, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,44 (bs, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,58-1,22 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,33 (s, 9H) y 0,94-0,46 (m, 6H).

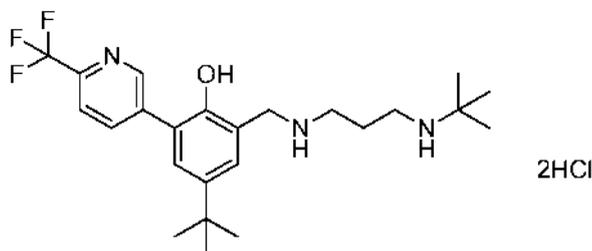
Ejemplo 59: **4-(*tert*-Butil)-2-(((5-(dietilamino)pentano-2-il)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloreto**



Se adicionó 4-amino-1-dietilaminopentano (0,45 mL, 2,32 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47 Etapa 1) (0,5 g, 1,55 mmol) en metanol (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 7,75 horas. Después, se adicionó borohidruro de sodio (234 mg, 6,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y después se repartió entre etil acetato (60 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (60 mL) y salmuera saturada (60 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 10% (1% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un jarabe amarillo (0,662 g, rendimiento del 92%). El producto se disolvió en etanol absoluto (30 mL), se adicionó ácido hidrocórico 1,25 M en etanol (6,82 mL, 8,53 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo que se cristalizó parcialmente. El producto se disolvió en etanol (8 mL) (se adicionó dietiléter (40 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y después se filtró para dar **4-(*tert*-butil)- 2-(((5-(diethylamino)pentano-2-il)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** (0,722 g, rendimiento del 87%) como un sólido blanco.

HPLC/MS R_t = 1,81 min, m/z 466,5 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₆H₃₈F₃N₃O 2HCl: C 57,99, H 7,49, N 7,80, Cl 13,17; se halló: C 58,02, H 7,64, N 7,68, Cl 13,13.

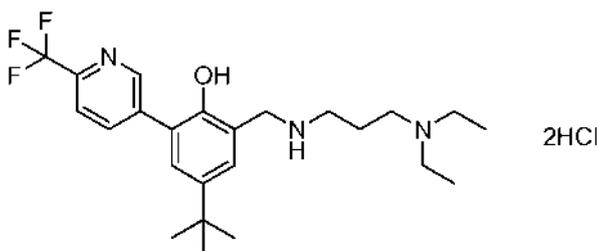
Ejemplo 60: **4-(*tert*-Butil)-2-(((3-(*tert*-butilamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**



El **4-(*tert*-butil)-2-(((3-(*tert*-butilamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 59, reemplazando el 4-amino- 1-dietilaminopentano con 3-*tert*-butilaminopropilamina.

HPLC/MS R_t = 1,53 min, m/z 438,5 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₄H₃₄F₃N₃O 2HCl: C 56,47, H 7,11, N 8,23, Cl 13,89; se halló: C 56,08, H 7,14, N 8,05, Cl 14,03.

Ejemplo 61: **4-(*tert*-Butil)-2-(((3-(diethylamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**

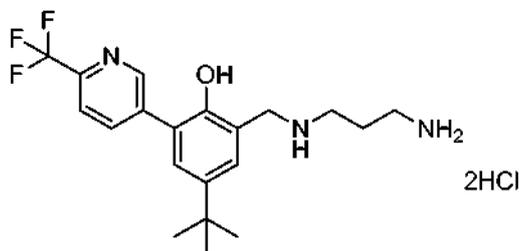


El **4-(*tert*-butil)-2-(((3-(diethylamino)propil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 59, reemplazando el 4-amino-1-dietilaminopentano con *N,N*-diethyl-1,3-diaminopropano.

HPLC/MS R_t = 2,56 min, m/z 438,5 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₄H₃₄F₃N₃O 2HCl: C 56,47, H 7,11, N 8,23, Cl

13,89; se halló: C 56,46, H 6,99, N 8,21, Cl 14,01.

Ejemplo 62: **2-(((3-Aminopropil)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**



5

Etapa 1: ***tert*-Butil (3-((5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)amino)propil)carbamato**

Se adicionó *tert*-butil *N*-(3-aminopropil)carbamato (0,404 g, 2,32 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47 Etapa 1) (0,5 g, 1,55 mmol) en metanol (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. Después, se adicionó borohidruro de sodio (234 mg, 6,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y después se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 6% de metanol (con un contenido del 1% de hidróxido de amonio acuoso) en diclorometano para dar ***tert*-butil (3-((5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)amino)propil)carbamato** (0,755 g, rendimiento del 100%) como un jarabe amarillo.

20

HPLC/MS R_t = 5,08 min, m/z 482,5 (M+H⁺).

Etapa 2: **2-(((3-Aminopropil)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**

Se adicionó ácido hidroclicórico 4,0 M en dioxano (1,96 mL, 7,84 mmol) a una solución de *tert*-butil (3-((5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)amino)propil)carbamato (0,755 g, 1,57 mmol) en dioxano (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas y después durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se disolvió entre etil acetato (80 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (80 mL), agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe marrón. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 10% (1% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un jarabe amarillo (0,46 g, rendimiento del 77%). El producto se disolvió en etanol absoluto (25 mL), se adicionó ácido hidroclicórico 1,25 M en etanol (5,8 mL, 7,24 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se disolvió en etanol (2 mL) se adicionó dietiléter (40 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y después se filtró para dar **2-(((3-aminopropil)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** (0,436 g, rendimiento del 62%) como un sólido blanco.

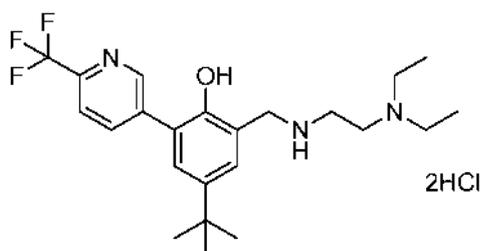
30

35

40

HPLC/MS R_t = 0,98 min, m/z 382,4 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O 2HCl: C 52,87, H 6,21, N 9,25, Cl 15,61; se halló: C 52,88, H 6,17, N 9,01, Cl 15,87.

Ejemplo 63: **4-(*tert*-Butil)-2-(((2-(dietilamino)etil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**



45

Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (590 mg, 2,79 mmol) a una solución de *N,N*-dietiltilenodiamina (0,37 mL, 2,63 mmol) y 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (Ejemplo 47, Etapa 1) (0,50 g, 1,55

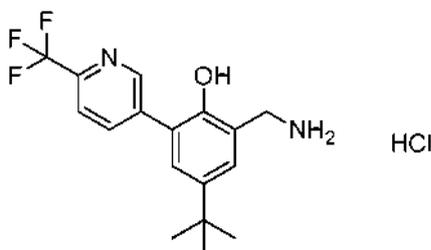
mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC/MS y mostró tanto el producto como el material de partida. Una alícuota de la reacción se trató con borohidruro de sodio y el LC/MS mostró solo el producto. Por lo tanto, el solvente de la reacción se eliminó bajo presión reducida, el residuo se volvió a disolver en metanol (15 mL) y se

5 adició borohidruro de sodio (286 mg, 7,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y, después, se adició una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,0 mL). La mezcla de reacción se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando una

10 cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% (1% hidróxido de amonio, 10% metanol y 89% cloruro de metileno) en cloruro de metileno. El producto se disolvió en una solución de ácido hidroclicórico 1,25 M en etanol (5 mL, 6,3 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró bajo presión reducida. El producto se trituró con dietiléter para dar **4-(*tert*-butil)-2-(((2-(dietilamino)etil)amino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro** (190 mg, rendimiento del 25%) como un polvo blanco.

HPLC/MS $R_t = 3,5$ min, m/z 424,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C 55,65, H 6,90, N 8,46, Cl 14,28; se halló: C 55,81, H 6,84, N 8,47, Cl 14,45. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (bs, 1H), 9,70 (bs, 2H), 9,38 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,20 (q, $J = 6,7$ Hz, 4H), 1,31 (s, 9H) y 1,27 (t, $J = 1,27$ Hz, 6H).

Ejemplo 64: **2-(Aminometil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico**



Etapla 1: **5-(*tert*-Butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído oxima**

25 Siguiendo el procedimiento de la patente de C. G. Luca (EE.UU. 20050137168), se adició hidroclicórico de hidroxilamina (355 mg, 5,11 mmol) a una solución de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (del Ejemplo 47, Etapa 1) (1,5 g, 4,64 mmol) y acetato de sodio (419 mg, 5,11 mmol) en etanol (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y etil acetato y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se

30 purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar **5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído-oxima** (1,3 g, rendimiento del 83%).

HPLC/MS $R_t = 7,2$ min, m/z 339,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C 60,35, H 5,06, N 8,28; se halló: C 60,07, H 4,86, N 8,06. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,68 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) y 1,31 (s, 9H).

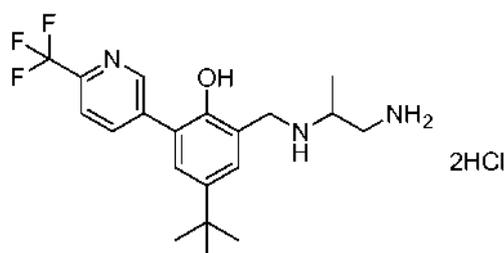
Etapla 2: **2-(Aminometil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico**

40 Siguiendo el procedimiento de la patente de C. G. Luca (EE.UU. 20050137168), se adició cinc (1,9 g, 29,3 mmol) a una solución agitada de 5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído-oxima (1,1 g, 3,25 mmol) en ácido acético (10 mL) a 65°C. Después de 1 hora, la reacción se enfrió, se filtró y la pasta de cinc se enjuagó con ácido acético (5 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se tomó en una solución de HCl acuoso 1 N y, de nuevo, el solvente se eliminó bajo presión reducida. Después, la mezcla se secó de manera azeotrópica con

45 etanol (10 mL) y tolueno (2 x 10 mL) y, por último, el residuo se trituró con éter en el que era ligeramente soluble de manera inicial para dar **2-(aminometil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidroclicórico** (416 mg, 35%).

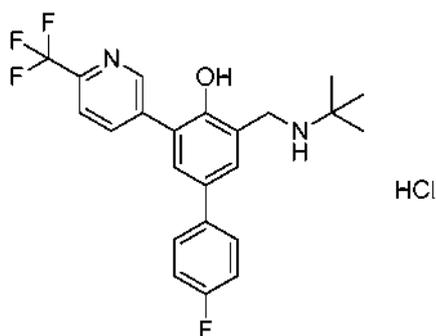
HPLC/MS $R_t = 3,4$ min, m/z 325,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,29 (bs, 3H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H) y 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 65: **2-(((1-Aminopropano-2-il)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloruro**



La base libre de 2-(aminometil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro (Ejemplo 64), se preparó repartiendo la sal de hidrocloreuro (560 mg, 1,55 mmol) entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de *tert*-butil (2-oxopropil)carbamato en etanol (5 mL) y se agitó durante tres días. Se adicionó borohidruro de sodio (290 mg, 7,75 mmol) poco a poco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se templó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 mL) y la mezcla de reacción se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al -100% de etil acetato en hexanos para dar ***tert*-butil (2-((5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)bencil)amino)propil)carbamato** (500 mg, 67%) como un sólido blanco. El carbamato (500 mg, 1,04 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), se adicionó ácido trifluoroacético (10 mL) y la reacción se agitó durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se azeotropó dos veces con tolueno (20 mL) y después se volvió a disolver en una mezcla de 1:1 de cloruro de metileno y ácido trifluoroacético (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se azeotropó dos veces con tolueno (20 mL) y el residuo se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión. El residuo se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% (89% hidróxido de metileno, 10% metanol y 1% hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. El residuo purificado se disolvió en una solución de ácido hidrocloreuro 1,25 M en etanol, la solución permaneció durante 10 minutos y después el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró con dietiléter para dar **2-((1-aminopropano-2-il)amino)metil)-4-(*tert*-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol dihidrocloreuro** (150 mg, rendimiento del 32%) como un sólido blanco. HPLC/MS R_t = 0,9 min, m/z 382,4 (M+H⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (bs, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (bs, 3H), 8,20 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H) y 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 66: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreuro**



Etapa 1: **3-Bromo-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol**

Una solución de bromo (4,57 g, 28,59 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó gota a gota a una solución de 4-fluoro-4'-hidroxibifenil [comprada a TCI] (5,38 g, 28,59 mmol) en diclorometano (100 mL) y acetonitrilo (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (200 mL) que contenía un 10% de una solución acuosa de tiosulfato de sodio (20 mL), agua (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo para dar **3-bromo-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol** crudo (9,0 g) como un sólido tostado. HPLC/MS R_t = 5,84 min, m/z 265,1 y 267,1 (M-H⁻).

Etapa 2: **8-Bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina**

Una mezcla de paraformaldehído (4,29 g, 0,143 mol) y *tert*-butilamina (15,1 mL, 0,143 mol) en isopropanol

(40 mL) se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Una solución de 3-bromo-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol (~28,59 mmol) en isopropanol (10 mL) se adicionó después y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe hasta alcanzar la temperatura ambiente, la pasta acuosa espesa color naranja resultante se diluyó con isopropanol (50 mL), se agitó durante 2 horas y después se filtró para dar un sólido esponjoso amarillo (6,52 g). Se adicionó metanol (100 mL), la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche y se filtró para dar **8-bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina** (5,35 g, rendimiento del 51%) como un sólido crema.

HPLC/MS $R_t = 1,86$ min, m/z 352,2 y 354,2 ($M+H^+$ de producto hidrolizado).

Etapa 3: **3-(*tert*-Butil)-6-(4-fluorofenil)-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3] oxacina**

Una mezcla de 8-bromo-3-(*tert*-butil)-6-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina (2,0 g, 5,49 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (1,26 g, 6,59 mmol) y carbonato de potasio (1,52 g, 10,98 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (317,2 mg, 0,275 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (80 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 8% de metanol (con un contenido del 1% de hidróxido de amonio acuoso) en diclorometano para dar **3-(*tert*-butil)-6-(4-fluorofenil)-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina** (0,773 g, rendimiento del 37%) como un jarabe incoloro.

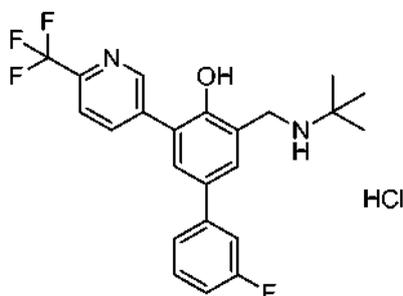
HPLC/MS $R_t = 4,37$ min, m/z 419,4 ($M+H^+$ de producto hidrolizado).

Etapa 4: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreuro**

Una solución de 3-(*tert*-butil)-6-(4-fluorofenil)-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxacina (0,773 g, 1,796 mmol) en etanol (80 mL) y ácido hidrocloreuro acuoso 1,0 M (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, y la suspensión acuosa resultante se repartió entre etil acetato (100 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 50% de etil acetato (que contenía un 2% de metanol) en hexanos para dar el producto como un jarabe amarillo (0,599 g, rendimiento del 80%). El producto se disolvió en etanol absoluto (50 mL), se adicionó ácido hidrocloreuro 1,25 M en etanol (4,45 mL, 5,565 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto se disolvió en etanol (10 mL) (se adicionó dietiléter (20 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y después se filtró para dar **3-((*tert*-butilamino)metil)-4'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreuro** (0,5948 g, rendimiento del 73%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 4,40$ min, m/z 419,5 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{22}F_4N_2O$ HCl: C 60,73, H 5,10, N 6,16, Cl 7,79; se halló: C 60,62, H 4,95, N 6,03, Cl 7,84.

Ejemplo 67: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-3'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreuro**



Etapa 1: **3-Bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol**

Una solución de bromo (887 mg, 5,55 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó gota a gota a una solución de

4-(3-fluorofenil)fenol [comprada a Combi-Blocks] (1,044 g, 5,55 mmol) en diclorometano (10 mL) y acetonitrilo (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre etil acetato (100 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (100 mL) que contenía un 10% de una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 mL). La fase

orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 15% de etil acetato (con un contenido del 2% de metanol) en hexanos para dar **3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol** (1,56 g, cuant.) como un aceite incoloro.

5 HPLC/MS R_t = 5,85 min, m/z 265,0 y 267,0 (M-H).

Etapa 2: **3-Bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil**

10 Se adicionó 2-metoxietoximetilcloruro (0,67 mL, 5,83 mmol) gota a gota a una solución de 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol (~5,55 mmol) y diisopropiletilamina (1,93 mL, 11,1 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (20 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre etil acetato (100 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (100 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (75 mL) y salmuera saturada (75 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 10% de etil acetato (con un contenido del 2% de metanol) en hexanos para dar **3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil** (1,57 g, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro.

15 HPLC/MS R_t = 6,95 min.

20

Etapa 3: **5-(3'-Fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina**

25 Una mezcla de 3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil (1,56 g, 4,39 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (1,09 g, 5,709 mmol) y carbonato de potasio (0,91 g, 6,59 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (253,8 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en una ampolla sellada durante 2 días. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (80 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 20% de etil acetato (con un contenido del 2% de metanol) en hexanos para dar **5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina** (1,62 g, rendimiento del 88%) como un jarabe amarillo.

30 HPLC/MS R_t = 7,40 min, m/z 422,2 (M+H⁺).

35

Etapa 4: **3'-Fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol**

40 Una solución de 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina (1,61 g, 3,82 mmol) en metanol (100 mL) y ácido hidroclicórico acuoso 1,0 M (50 mL) se agitó a 60°C durante 2 días. La mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol, y la suspensión acuosa resultante se repartió entre etil acetato (100 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (75 mL) y salmuera saturada (75 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido crema. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 50% de etil acetato (con un contenido del 2% de metanol) en hexanos para dar **3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol** (1,04 g, rendimiento del 81%) como un sólido blanco cristalino. HPLC/MS R_t = 6,55 min, m/z 334,2 (M+H⁺).

45

Etapa 5: **3-((tert-Butilamino)metil)-3'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidroclicoruro**

50 Una mezcla de paraformaldehído (0,46 g, 15,30 mmol) y *tert*-butilamina (1,615 mL, 15,30 mmol) en isopropanol (10 mL) se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Una solución de 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol (1,02 g, 3,06 mmol) en isopropanol (20 mL) se adicionó después y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida y el residuo se azeotropó con isopropanol (30 mL) para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (100 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo (1,55 g). La 3,4- dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina cruda (1,55 g) se disolvió en etanol (100 mL), se adicionó una solución acuosa de ácido hidroclicórico 1,0 M (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, la suspensión acuosa resultante se repartió entre etil acetato (80 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (80 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (80 mL) y salmuera saturada (80 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 40% de etil acetato (con un contenido del 2% de metanol) en hexanos para dar el producto como un sólido crema (1,18 g, rendimiento del 92%). El producto se disolvió en etanol absoluto (50 mL), se adicionó ácido hidroclicórico 1,25 M en etanol (9,06 mL, 11,32 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar una espuma amarilla. El producto se disolvió en etanol (5 mL) se adicionó dietiléter (30 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y

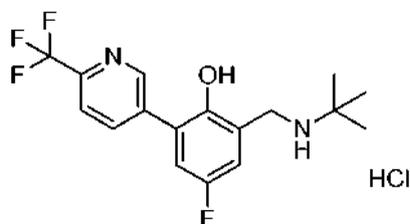
65

después se filtró para dar **3-((*tert*-butilamino)metil)-3'-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocioruro** (1,07 g, rendimiento del 77%) como un sólido blanco.

HPLC/MS $R_t = 5,86$ min, m/z 419,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{22}F_4N_2O$ HCl: C 60,73, H 5,10, N 6,16, Cl 7,79; se halló: C 60,95, H 4,96, N 6,11, Cl 7,91.

5

Ejemplo 68: **2-((*tert*-Butilamino)metil)-4-fluoro-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocioruro**



10 Etapa 1: El **2-bromo-4-fluoro-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno** se preparó como un aceite incoloro usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 2, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol con 2-bromo-4-fluorofenol [comprado a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 5,27$ min.

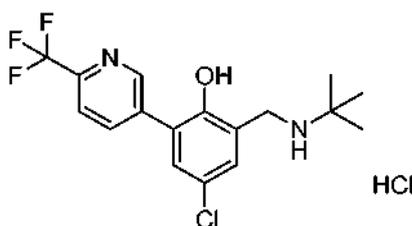
15 Etapa 2: La **5-(5-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-2-(trifluorometil)piridina** se preparó como un aceite incoloro usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 3, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil con 2-bromo-4-fluoro-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno.
HPLC/MS $R_t = 6,02$ min, m/z 346,3 ($M+H^+$).

20 Etapa 3: El **4-fluoro-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido blanco cristalino usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 4, reemplazando el 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina con 5-(5-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-2-(trifluorometil)piridina.
HPLC/MS $R_t = 5,19$ min, m/z 258,1 ($M+H^+$).

25 Etapa 4: El **2-((*tert*-butilamino)metil)-4-fluoro-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocioruro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 5, reemplazando el 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol con 4-fluoro-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol.
HPLC/MS $R_t = 2,03$ min, m/z 343,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{17}H_{18}F_4N_2O$ HCl: C 53,90, H 5,06, N 7,40, Cl 9,36; se halló: C 53,87, H 5,29, N 7,11, Cl 9,28.

30

Ejemplo 69: **2-((*tert*-Butilamino)metil)-4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocioruro**



35 Etapa 1: El **2-Bromo-4-cloro-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno** se preparó como un aceite incoloro usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 2, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol con 2-bromo-4-clorofenol [comprado a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 6,00$ min.

40 Etapa 2: La **5-(5-cloro-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-2-(trifluorometil)piridina** se preparó como un aceite incoloro usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 3, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil con 2-bromo-4-cloro-1-((2-metoxietoxi)metoxi)benceno.
HPLC/MS $R_t = 6,62$ min, m/z 362,0 y 364,0 ($M+H^+$).

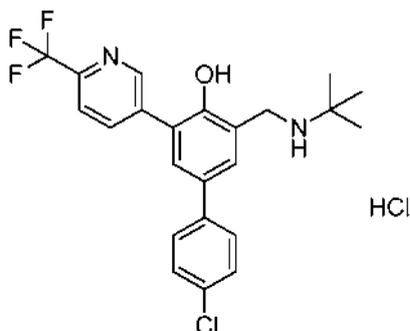
45 Etapa 3: El **4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 4, reemplazando el 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina con 5-(5-cloro-2-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)-2-(trifluorometil)piridina.
HPLC/MS $R_t = 5,79$ min, m/z 274,0 y 276,0 ($M+H^+$).

50 Etapa 4: El **2-((*tert*-butilamino)metil)-4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocioruro** se preparó como

un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 5, reemplazando el 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol con 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol.

HPLC/MS $R_t = 3,54$ min, m/z 359,1 y 361,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{17}H_{18}ClF_3N_2O$ HCl: C 51,66, H 4,85, N 7,09, Cl 17,94; se halló: C 51,78, H 4,84, N 7,05, Cl 18,15.

5 Ejemplo 70: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-4'-cloro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreto**



10 Etapa 1: El **3-bromo-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-ol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 1, reemplazando el 4-(3-fluorofenil)fenol con 4-(4-clorofenil)fenol.
HPLC/MS $R_t = 6,47$ min, m/z 281,0 y 283,0 ($M-H^-$).

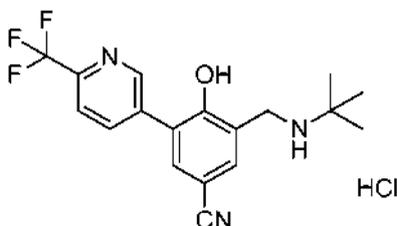
15 Etapa 2: El **3-bromo-4'-cloro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil** se preparó como un jarabe incoloro usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 2, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol con 3-bromo-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-ol.
HPLC/MS $R_t = 7,60$ min.

20 Etapa 3: La **5-(4'-cloro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina** se preparó como un jarabe amarillo usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 3, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil con 3-bromo-4'-cloro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil.
HPLC/MS $R_t = 7,90$ min, m/z 438,0 y 440,0 ($M+H^+$).

25 Etapa 4: El **4'-cloro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 4, reemplazando el 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina con 5-(4'-cloro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina.
HPLC/MS $R_t = 7,11$ min, m/z 350,3 y 352,3 ($M+H^+$).

30 Etapa 5: El **3-((*tert*-butilamino)metil)-4-cloro-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol hidrocloreto** se preparó como un sólido blanco higroscópico usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 5, reemplazando el 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol con 4'-cloro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol.
HPLC/MS $R_t = 7,60$ min, m/z 435,1 y 437,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O$ HCl H_2O : C 56,45, H 5,15, N 5,72, Cl 14,49; se halló: C 56,09, H 5,14, N 5,71, Cl 14,63.

35 Ejemplo 71: **3-((*tert*-Butilamino)metil)-4-hidroxi-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzoniitrilo hidrocloreto**



40 Etapa 1: El **3-bromo-4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoniitrilo** se preparó como un jarabe incoloro usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 2, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol con 3-bromo-4-hidroxibenzoniitrilo [comprado a Combi-Blocks].
HPLC/MS $R_t = 4,59$ min, m/z 286,1 y 288,1 ($M+H^+$).

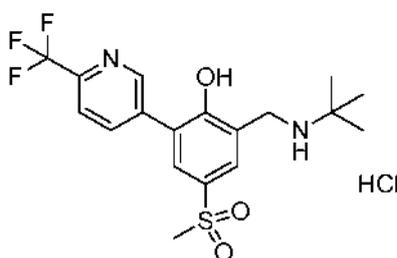
45 Etapa 2: El **4-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzoniitrilo** se preparó como un jarabe amarillo usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 3, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-

4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil con 3-bromo-4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzonitrilo.
HPLC/MS R_t = 5,61 min, m/z 353,0 (M+H⁺).

5 Etapa 3: El **4-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzonitrilo** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 4, reemplazando el 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina con 4-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzonitrilo.
HPLC/MS R_t = 4,70 min, m/z 265,0 (M+H⁺).

10 Etapa 4: El **3-((tert-butilamino)metil)-4-hidroxi-5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzonitrilo hidrocloreuro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 5, reemplazando el 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol con 4-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzonitrilo.
HPLC/MS R_t = 2,41 min, m/z 350,1 (M+H⁺); análisis calculado para C₁₈H₁₈F₃N₃O HCl: C 56,04, H 4,96, N 10,89, Cl 9,19;: C 56,22, H 5,11, N 10,91, Cl 9,25.

15 Ejemplo 72: **2-((tert-Butilamino)metil)-4-(metilsulfonil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro**



20 Etapa 1: **2-Bromo-4-(metilsulfonil)fenol**

Una solución de bromo (9,28 g, 0,058 mol) en diclorometano (20 mL) se adicionó gota a gota a una mezcla de 4-metilsulfonilfenol (10 g, 0,058 mol) y acetato de sodio (7,15 g, 0,087 mol) en diclorometano (200 mL) y ácido acético (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (2 x 500 mL), el sólido precipitado se eliminó mediante filtración y la salmuera saturada (300 mL) se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco (4,3 g). Al producto sólido, se adicionó agua (100 mL) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche. Después se la filtró para dar un sólido blanco (3,64 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 40 al 50% de etil acetato (que contenía un 2% de metanol) en hexanos para dar **2-bromo-4-(metilsulfonil)fenol** (2,3 g, rendimiento del 16%) como un sólido blanco.
HPLC/MS R_t = 1,42 min, m/z 249 y 251 (M-H⁻).

Etapa 2: El **2-Bromo-1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-(metilsulfonil)benceno** se preparó como un jarabe incoloro usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 67, Etapa 2, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ol con 2-bromo-4-(metilsulfonil)fenol.
HPLC/MS R_t = 3,31 min.

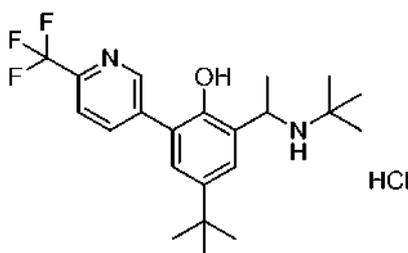
Etapa 3: La **5-(2-((2-metoxietoxi)metoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-(trifluorometil)piridina** se preparó como un sólido oliva usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 3, reemplazando el 3-bromo-3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,1'-bifenil con 2-bromo-1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-(metilsulfonil)benceno. HPLC/MS R_t = 4,65 min, m/z 406,0 (M+H⁺).

Etapa 4: El **4-(metilsulfonil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol** se preparó como un sólido crema usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 4, reemplazando la 5-(3'-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(trifluorometil)piridina con 5-(2-((2-metoxietoxi)metoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-(trifluorometil)piridina.
HPLC/MS R_t = 3,59 min, m/z 318,1 (M+H⁺).

Etapa 5: El **2-((tert-butilamino)metil)-4-(metilsulfonil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro** se preparó como un sólido blanco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 67, Etapa 5, reemplazando el 3'-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol con 4-(metilsulfonil)-2-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol.
HPLC/MS R_t = 1,89 min, m/z 403,0 (M+H⁺); análisis calculado para C₁₈H₂₁F₃N₂O₃S HCl: C 49,26, H 5,05, N 6,38, Cl 8,08; se halló: C 49,24, H 5,32, N 6,08, Cl 7,80.

Ejemplo 73: **4-(tert-Butil)-2-(1-(tert-butilamino)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro**

55



Etapas 1: 3-Bromo-5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)benzaldehído

- 5 A una solución agitada de 3-bromo-5-(*tert*-butil)-2-hidroxibenzaldehído (5,80 g, 22,6 mmol) (Intermedio 8) y carbonato de potasio (4,10 g, 29,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) a temperatura ambiente se adicionó clorometil metil éter (2,01 mL, 27,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó
- 10 (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar **3-bromo-5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)benzaldehído** (7,00 g, 100% + DMF) como un aceite amarillo. HPLC/MS $R_t = 6,97$ min, m/z 269,1 y 271,1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{OCH}_3$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,73$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,54 (s, 3H) y 1,29 (s, 9H).

Etapas 2: 5-(*tert*-Butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído

- 15 A una solución desgasificada (argón) de 3-bromo-5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)benzaldehído (4,0 g, 13,3 mmol) y 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (2,79 g, 14,6 mmol) en una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (26,7 mL, 53,2 mmol) y dimetoxi etano (80 mL) se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (770 mg, 0,665 mmol), la mezcla se desgasificó durante cinco minutos y después se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe naranja. El producto se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar **5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído** (3,7 g, rendimiento del 76%) como un sólido gris verdoso.
- 25 HPLC/MS $R_t = 7,23$ min, m/z 368,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 3: 1-(5-(*tert*-Butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ol

- 30 A una solución de 5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)benzaldehído (1,0 g, 2,72 mmol) en THF (15 mL) a -78°C bajo argón se añadió una solución de bromuro de metil magnesio 3 M en dietiléter (1,0 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos y después la solución se vertió en salmuera enfriada hasta 0°C formando un gel. La mezcla se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar **1-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ol** (660 mg, rendimiento del 63%) como un aceite tostado.
- 35 HPLC/MS $R_t = 6,58$ min, m/z 384,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 4: 1-(5-(*tert*-Butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona

- 40 A una solución de 1-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ol (529 mg, 1,38 mmol) y bicarbonato de sodio (1,16 g, 13,8 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) se adicionó periodinano de Dess-Martin (3,00 g, 6,90 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 1:1 de una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (50 mL) y agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con etil acetato (150 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de 1 N de hidróxido de sodio (50 mL) y agua (50 mL), se formó una emulsión y se adicionó salmuera saturada (100 mL) a capas separadas. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando una cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar **1-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona** (526 mg, rendimiento del 100%) como un sólido blanco.
- 45 HPLC/MS $R_t = 7,23$ min, m/z 382,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) y 1,31 (s, 9H).

Etapas 5: 1-(5-(*tert*-Butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona

- 55 A una solución de 1-(5-(*tert*-butil)-2-(metoximetoxi)-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona (440 mg, 1,15 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó ácido *para*toluenosulfónico (330 mg, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se

calentó hasta alcanzar los 40°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se purificó mediante una cromatografía flash en sílice de elución con un 0 a un 100% de etil acetato en hexanos para dar **1-(5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona** (338 mg, 87%) como un sólido color crema. HPLC/MS R_t = 7,75 min, m/z 338,3 (M+H⁺).

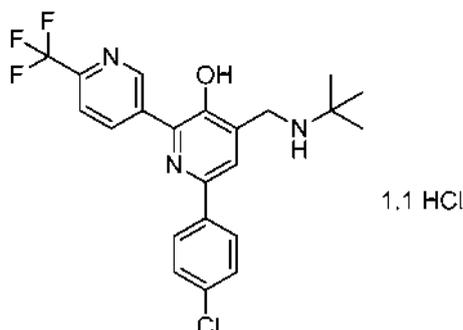
Etapa 6: **4-(*tert*-Butil)-2-(1-(*tert*-butilamino)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro**

Una solución de 1-(5-(*tert*-butil)-2-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenil)etano-1-ona (310 mg, 0,92 mmol) en *tert*-butilamina (4 mL) se calentó hasta alcanzar los 55°C durante 3 días, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se le adicionó borohidruro de sodio (170 mg, 4,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se templó mediante la adición lenta de ácido hidrocloreuro concentrado (0,4 mL, 4,7 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se repartió entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando una cromatografía flash en gel de sílice de elución con un 0 a un 100% de etil acetato en hexanos para obtener un rendimiento de 230 mg del producto, el cual se disolvió en una solución de HCl 1,25 M en etanol (5 mL) y se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido se trituró con dietiléter para dar **4-(*tert*-butil)-2-(1-(*tert*-butilamino)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro** (170 mg, 43%) como un sólido blanco.

HPLC/MS R_t = 4,2 min, m/z 395,4 (M+H⁺); análisis calculado para C₂₂H₂₉F₃N₂O·HCl: C 61,32, H 7,02, N 6,50, Cl 8,23; se halló: C 61,23, H 7,18, N 6,49, Cl 8,36. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,90 (bs, 1H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H) y 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 74: **4-((*tert*-Butilamino)metil)-6-(4-clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol**

1,1hidrocloreuro



Etapa 1: **2-Bromo-6-(4-clorofenil)piridina-3-ol**

Una mezcla de 2-bromo-6-yodopiridina-3-ol (0,65 g, 2,167 mmol), 4-ácido clorobenzenoborónico (339 mg, 2,167 mmol) y carbonato de potasio (749 mg, 5,419 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (125,2 mg, 0,108 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C en una ampolla sellada durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 40% de etil acetato en hexanos para dar **2-bromo-6-(4-clorofenil)piridina-3-ol** (0,319 g, rendimiento del 52%) como un sólido amarillo cristalino. HPLC/MS R_t = 5,86 min, m/z 284,0, 286,0 y 288,0 (M+H⁺).

Etapa 2: **6-(4-Clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol**

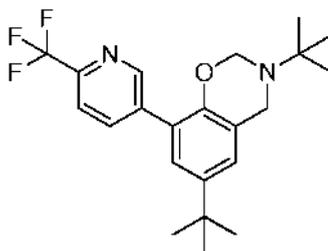
Una mezcla de 2-bromo-6-(4-clorofenil)piridina-3-ol (0,319 g, 1,12 mmol), 2-(trifluorometil)piridina-5-ácido borónico [comprada a Frontier Scientific] (277,8 mg, 1,46 mmol) y carbonato de potasio (386,7 mg, 2,798 mmol) en dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64,7 mg, 0,056 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C en una ampolla sellada durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre etil acetato (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice de elución con un gradiente de elución del 0 al 50% de etil acetato en hexanos para dar **6-(4-clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol** (0,234 g, rendimiento del 60%) como un sólido crema.

HPLC/MS $R_t = 7,08$ min, m/z 351,1 y 353,1 ($M+H^+$).

Etapas 3: 4-((*tert*-Butilamino)metil)-6-(4-clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol 1,1hidrocloruro

- 5 Una mezcla de paraformaldehído (98,5 g, 3,28 mmol) y *tert*-butilamina (0,35 mL, 3,28 mmol) en isopropanol (3 mL) se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 1 hora y 20 minutos. Una solución de 6-(4-clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol (230 mg, 0,656 mmol) en isopropanol (5 mL) se adicionó después y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 25 días. Se adicionaron paraformaldehído (98,5 g, 3,28 mmol) y *tert*-butilamina (0,35 mL, 3,28 mmol) adicionales en los días 7, 11 y 16. La mezcla de reacción enfriada se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre etil acetato (60 mL) y agua (60 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (60 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe naranja (0,26 g). La 3,4- dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina cruda (0,26 g) se disolvió en etanol (20 mL), se adicionó una solución acuosa de ácido hidroclicórico 1,0 M (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, la suspensión acuosa y aceitosa resultante se repartió entre etil acetato (60 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (60 mL) y salmuera saturada (60 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de solvente del 0 al 100% de etil acetato en hexanos para dar el producto como un sólido crema (0,191 g, rendimiento del 67%). El producto se disolvió en etanol absoluto (20 mL), se adicionó ácido hidroclicórico 1,25 M en etanol (2,1 mL, 2,63 mmol), la mezcla permaneció durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida para dar un jarabe amarillo. El producto se disolvió en etanol (3 mL), se adicionó dietiléter (20 mL) lentamente, la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche, y después se filtró para dar **4-((*tert*-butilamino)metil)-6-(4-clorofenil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-ol 1,1hidrocloruro** (0,134 g, rendimiento del 43%) como un sólido higroscópico color hueso.
- 10
- 15
- 20
- 25 HPLC/MS $R_t = 7,16$ min, m/z 436,0 y 438,1 ($M+H^+$); análisis calculado para $C_{22}H_{21}ClF_3N_3O \cdot 1,1HCl \cdot 0,4H_2O$: C 54,69, H 4,78, N 8,70, Cl 15,41; se halló: C 54,74, H 4,54, N 8,57, Cl 15,30.

Ejemplo 75: 3,6-di-*tert*-Butil-8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxacina



- 30
- La base libre de 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloruro (Ejemplo 1) se hizo mediante el reparto de una solución de la sal de hidrocloruro (2,44 g, 5,85 mmol) entre etil acetato y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida.
- 35

La benzoxacina se sintetizó siguiendo un procedimiento descrito por Cimarelli (Cimarelli, C., Palmieri, G. y Volpini, E. Tetrahedron, 2001, 57(28), 6089).

- 40 Se adicionó 4-(*tert*-Butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol (2,00 g, 5,26 mmol) a un 37% de una solución acuosa de formaldehído (0,47 mL, 5,78 mmol) en THF (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido se volvió a cristalizar mediante el calentamiento de 1,1 g del producto en metanol (10 mL). A continuación, se enfrió a temperatura ambiente para obtener una primera producción de **3,6-di-*tert*-butil- 8-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo [e] [1,3] oxacina** (588 mg, 29%) como un sólido blanco cristalino.
- 45 HPLC/MS $R_t = 4,4$ min, m/z 381,4 ($M+H^+$ de producto hidrolizado); 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,28 (s, 9H) y 1,14 (s, 9H).

50 Ensayo de *Plasmodium falciparum* in vitro

El potencial de actividad antipalúdica contra *Plasmodium falciparum* se determinó mediante la medición de la incorporación de hipoxantina tritiada en los glóbulos rojos parasitados.

55 Preparación y administración del compuesto

Las soluciones madre de los compuestos de prueba y la cloroquina (CQ) del fármaco de referencia (Sigma Chemicals

C-6628, Lote # 059H0919) se prepararon en ampollas de vidrio silanizada con AquaSil™ (Pierce, EE.UU.) para minimizar la absorción de los compuestos al material de vidrio. Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (Sigma Cat No.# D8418) a una concentración de 1mM, mientras que la CQ se disolvió en 50% metanol en una concentración de 1,6 mg/mL (base). Las soluciones madre se almacenaron a -20°C.

5

Cultivo continuo *in vitro* de *Plasmodium falciparum*

Líneas de laboratorio de *P. falciparum*

Las cepas de *P. falciparum* adaptadas en el laboratorio que se usaron en este proyecto (Tabla 1) se cultivaron *in vitro* y se mantuvieron rutinariamente en un medio RPMI-1640-LPLF completo, el cual contenía concentraciones bajas de ácido *para*-aminobenzoico (0,0005 mg/L) y ácido fólico (0,01 mg/L).

Tabla 1. Cepas de *Plasmodium falciparum* usadas en este proyecto.

Cepa	Origen	Perfil resistente al fármaco
D6	Sierra Leona, África	Sensible a la cloroquina y la pirimetamina
W2	Indochina	Resistente a la cloroquina y la pirimetamina

La baja concentración de ácido fólico en el RPMI-1640-LPLF evita la inhibición del compuesto si su actividad se direcciona a la ruta metabólica del folato del parásito. Los parásitos se cultivaron en glóbulos rojos (RBC) *in vitro* a 37°C en una mezcla de gas especial (5% O₂, 5% CO₂ y 90% N₂) como se describe en Trager y Jensen (1979 Science 193:673-675).

15

Preparación del medio de cultivo

El medio de cultivo base consistió en 10,4 g/L de polvo RPMI-1640-LPLF (Gibco BRL), 5,97 g/L de tampón HEPES (MP Biomedicals, EE.UU.), 2,0 g/L de D-glucosa (BDH chemicals, Australia), 0,05 g/L de hipoxantina (Sigma, EE.UU.) y 40 mg/L de gentamicina (Pfizer, Australia). El pH del medio se ajustó a 6,9 y la solución se filtró usando un tamaño de poro de 0,2 mm (AcroCap, Gelman Science, EE.UU.). El medio completo se preparó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (concentración final, 0,21%) y plasma humano inactivado por calor libre de fármacos, obtenido de varios tipos sanguíneos, del Servicio de Sangre de la Cruz Roja de Australia (Brisbane) (concentración final, 10%) para el RPMI-1640-LPLF base. Para el ensayo de crecimiento con inhibición de la [³H]-hipoxantina, el medio completo de RPMI-1640-LPLF, al que le faltaba la [³H]-hipoxantina ([³H]-RPMI-1640-LPLF) se usó para evitar la absorción de la hipoxantina por parte de los parásitos, ya que la absorción de la hipoxantina radioactiva se mide como un marcador sustituto de crecimiento. Todo el medio completo se usó dentro de los tres días desde su preparación. Para la metodología, véase DE (Para) SOP 002.

25

30

Preparación de glóbulos rojos

Para que los parásitos de *P. falciparum* proliferaran *in vitro*, se requerían glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés). El tipo sanguíneo O (Rh+) se obtuvo del Servicio de Sangre de la Cruz Roja Australiana. Los RBC se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y una vez en un medio [³H]-RPMI-1640-LPLF completo mediante centrifugación a 1.500 x g durante 5 minutos. Después del lavado final, el hematocrito se midió como el porcentaje de RBC respecto del volumen total del cultivo. El hematocrito se ajustó al 50% mediante la eliminación o adición de un medio [³H]-RPMI-LPLF completo. Véase DE (Para) SOP 003 para la metodología.

40

Cultivo continuo de *P. falciparum* y obtención de cultivos sincrónicos de parásitos para los ensayos de susceptibilidad al fármaco

Todas las cepas de *P. falciparum* crecieron en un medio RPMI-1640-LPLF completo a un 4% de hematocritos y de un 1 a un 8% de parasitemia a 37°C en frascos sellados como una mezcla gaseosa del 5% de O₂, el 5% de CO₂ y el 90% de N₂ (BOC Gases, Brisbane, Australia). Para los ensayos de susceptibilidad al fármaco, los cultivos se sincronizaron de manera rutinaria cuando la mayoría de los parásitos (> 85%) se encontraban en la etapa temprana de trofozoito (anillo). La sincronización involucraba eliminar las etapas del parásito eritrocítico más maduras mediante una lisis, lo que resultaba en la retención solamente de las etapas tempranas de trofozoito (anillo). La sincronización se efectuó mediante la resuspensión del sedimento del glóbulo rojo infectado (iRBC) en 5 a 10 veces su volumen del 5% de D-sorbitol (Bacto Laboratories Pty. Ltd., Australia) durante 5 minutos (Lambros y Vanderberg, 1979 J Parasitol 65: 418-420). La mezcla se centrifugó (1.500 rpm durante 5 min) y el sobrenadante se eliminó. Los iRBC se lavaron dos veces usando un tampón PBS y una vez usando el medio [³H]-RPMI-LPLF básico. Después de la sincronización, se preparó un nuevo cultivo con una parasitemia inicial del 1% en el medio RPMI-LPLF completo. Véase DE (Para) SOP 008 para la metodología.

50

55

Evaluación de la actividad antipalúdica *in vitro* de los compuestos de prueba

Ensayo sobre la inhibición del crecimiento de la [³H]-hipoxantina

Las actividades antipalúdicas *in vitro* de los compuestos de prueba y los de referencia se evaluaron mediante la exposición de las cepas de *P. falciparum* a diez concentraciones dobles diluidas en serie de cada compuesto. La mayor concentración de un compuesto en la placa varió desde 200 nM a 20.000 nM dependiendo de su actividad antipalúdica. Las soluciones madre de los compuestos de prueba (hechos en DMSO) se diluyeron, en consecuencia, en los medios de [³H] completos, con un contenido del 10% de plasma inactivado por calor.

El crecimiento parasitario se midió mediante la absorción de la [³H]-hipoxantina tritiada en el ADN parasítico recientemente sintetizado. El ensayo de inhibición del crecimiento de [³H]-hipoxantina (Desjardins y col., 1979 Antimicrobial Agents Chemother 16: 710-718) se usó para evaluar la actividad antipalúdica *in vitro* de los compuestos. Brevemente, los cultivos parasíticos sincronizados (> 90% anillos, 4 a 8 h después de la invasión) en el medio [³H]-RPMI-LPLF completo con un 1% de parasitemia y un 2% de hematocritos se expusieron a los compuestos en diez concentraciones dobles. Los RBC no infectados en un 2% de hematocritos se usaron como los controles de fondo. Las placas se incubaron en la mezcla de gas a 37°C durante aproximadamente 24 h, lo cual fue seguido por la adición de 0,2 mCi de ³H-hipoxantina a cada pocillo y 24 h adicionales de incubación. Después, se las congeló a -20°C. Las placas se descongelaron y cosecharon usando un cosechador Tomtech 96 Mach III y los recuentos radioactivos se obtuvieron usando un contador de escintilación líquida microbeta 1450 Wallac TriLux (Perkin Elmer, EE.UU.). Todos los ensayos se efectuaron por triplicado para cada cepa y al menos en dos ocasiones separadas.

20 **Determinación de las concentraciones inhibitoras *in vitro* de los compuestos de prueba**

Los datos de la absorción de hipoxantina tritiada se analizaron en el software Graphpad Prism V5.0 (GraphPad Software Inc., EE.UU.). Las concentraciones de los compuestos de prueba y la cloroquina se transformaron en valores logarítmicos. Después de sustraer los valores de fondo, los datos de los pocillos tratados con fármacos se normalizaron contra los pocillos de control libres de fármacos. El análisis de regresión no lineal se realizó a partir de la concentración del compuesto versus la incorporación de hipoxantina parasitaria.

La actividad antipalúdica *in vitro* del compuesto se define como concentraciones inhibitoras (IC₅₀) y causa el 50% de la inhibición del crecimiento parasitario según se determina mediante la medición de la incorporación de [³H]-hipoxantina.

30 **Actividad antipalúdica *in vitro* de los compuestos de prueba**

Las actividades antipalúdicas *in vitro* (expresadas como IC₅₀) de los compuestos de prueba contra las líneas D6 y W2 de *P. falciparum* se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividades antipalúdicas *in vitro* (IC₅₀) de los compuestos de prueba y la cloroquina contra las cepas de *P. falciparum* de D6 y W2.

Número de ejemplo	IC50 de D6 (nM)	IC50 de W2 (nM)
Ejemplo 1	13	4
Ejemplo 2	45	25
Ejemplo 3	26	22
Ejemplo 4	144	200
Ejemplo 5	37	25
Ejemplo 6	31	13
Ejemplo 7	18	9
Ejemplo 8	109	94
Ejemplo 9	94	48
Ejemplo 10	25	11
Ejemplo 11	350	398
Ejemplo 12	23	14
Ejemplo 13	73	85
Ejemplo 14	23	14
Ejemplo 15	24	16

ES 2 763 601 T3

Ejemplo 16	26	11
Ejemplo 17	30	25
Ejemplo 18	25	12
Ejemplo 19	ND	ND
Ejemplo 20	21	9
Ejemplo 21	17	8
Ejemplo 22	64	24
Ejemplo 23	19	12
Ejemplo 24	ND	ND
Ejemplo 25	20000	20000
Ejemplo 26	1333	598
Ejemplo 27	6858	3442
Ejemplo 28	357	111

ES 2 763 601 T3

Número de ejemplo	IC50 de D6 (nM)	IC50 de W2 (nM)
Ejemplo 29	192	68
Ejemplo 30	67	42
Ejemplo 31	5478	2269
Ejemplo 32	38	11
Ejemplo 33	10	3
Ejemplo 34	8	2
Ejemplo 35	549	144
Ejemplo 36	779	401
Ejemplo 37	5000	5000
Ejemplo 38	7000	5000
Ejemplo 39	73	42
Ejemplo 40	231	79
Ejemplo 41	10	3
Ejemplo 42	ND	ND
Ejemplo 43	158	100
Ejemplo 44	11	6
Ejemplo 45	275	106
Ejemplo 46	2101	1973
Ejemplo 47	43	31
Ejemplo 48	5	5
Ejemplo 49	244	214
Ejemplo 50	297	160
Ejemplo 51	46	24
Ejemplo 52	23	14
Ejemplo 53	3656	2292
Ejemplo 54	6321	6120
Ejemplo 55	2502	4000
Ejemplo 56	104	117
Ejemplo 57	34	29
Ejemplo 58	1024	541
Ejemplo 59	87	97
Ejemplo 60	134	175
Ejemplo 61	44	32
Ejemplo 62	133	223
Ejemplo 63	9	7
Ejemplo 64	216	202
Ejemplo 65	394	210
Ejemplo 66	70	41

Número de ejemplo	IC50 de D6 (nM)	IC50 de W2 (nM)
Ejemplo 67	100	53
Ejemplo 68	221	126
Ejemplo 69	239	130
Ejemplo 70	90	48
Ejemplo 71	93082	50677
Ejemplo 72	125056	81587
Ejemplo 73	1861	2742
Ejemplo 74	54	23
Ejemplo 75	20	12
Cloroquina	12	133

Ensayo de *Plasmodium berghei* in vivo

- 5 La actividad antipalúdica in vivo se probó en ratones Charles River CD-1 machos o hembras que tenían de 4 a 5 semanas de edad y pesaban de 20 a 25 g. Se alojaron en grupos de 3 o 4 en jaulas plásticas estándares con tapas de alambre, lechos bed-o-cob®, 12 h/día de luz y se mantuvieron a 75°F. Se los alimentó con alimento balanceado para roedores Purina Ralston y las jaulas y las botellas se cambiaban dos veces por semana. Los compuestos de prueba se molieron en un mortero y un pistilo y se diluyeron con un excipiente suficiente para dar un volumen de 10 mL/kg de peso de ratón. Las dosis orales se prepararon en un 0,5% de hidroxietilcelulosa (Union Carbide Corp. WP 4400)/ 0,1% Tween-80 (Fisher Scientific T164-500). La cantidad de fármaco se calculó sobre el peso de base libre.
- 10 Los ratones se infectaron intraperitonealmente el día 0 con 5×10^4 eritrocitos parasitados con *Plasmodium berghei* (cepa KBG-173) de un ratón donante que tenía una parasitemia de entre el 5 y el 10%. En los días 3,4 y 5, los compuestos de prueba se administraron a los ratones dos veces al día, con un espacio de 6 horas entre ellas, mediante una sonda oral. La actividad se midió mediante la supervivencia, con la actividad plena definida como todos los animales vivos al día 31. La actividad parcial se definió como los días de supervivencia aumentada versus los controles infectados sin tratar. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 3. Este modelo in vivo es una modificación de la Prueba de Thompson. Para una descripción adicional, véase Ager, A. L., Jr. Rodent Malaria Models. En Handbook of Experimental Pharmacology: Antimalarial Drugs. 1. 68/1; Peters, W., Richards, W.H.G., Eds.: Springer-Verlag: Berlín, 1984, páginas 231-33.
- 20

Compuesto	Dosis mg/kg/día	en Número de ratones vivos al día 31	Supervivencia promedio en días (valor entre paréntesis para el control no tratado)
Ejemplo 1	64	7/7	> 31* (8,7)
	32	7/7	> 31* (9,1)
	16	7/7	> 31* (9,1)
	8	7/7	> 31* (9,1)
	4	7/7	> 31* (9,1)
	2	5/7	> 27 (9,1)
Ejemplo 33	64	7/7	> 31* (8,1)
	32	7/7	> 31* (8,1)
	16	7/7	> 31* (8,1)
	8	7/7	> 31* (8,1)
	4	6/7	> 30 (8,1)
Ejemplo 34	64	7/7	> 31* (8,1)
	32	7/7	> 31* (8,1)

ES 2 763 601 T3

Compuesto	Dosis mg/kg/día	en	Número de ratones vivos al día 31	Supervivencia promedio en días (valor entre paréntesis para el control no tratado)
	16		7/7	> 31* (8,1)
	8		7/7	> 31* (8,1)
	4		6/7	> 28 (8,1)
Ejemplo 41	64		7/7	> 31* (8,7)
	32		7/7	> 31* (9,1)
	16		7/7	> 31* (9,1)
	8		7/7	> 31* (9,1)
	4		7/7	> 31* (9,1)
Ejemplo 44	64		7/7	> 31* (8,1)
	32		7/7	> 31* (8,1)
	16		7/7	> 31* (8,1)
	8		7/7	> 31* (8,1)
	4		7/7	> 31* (8,1)
Ejemplo 58	64		7/7	> 31* (7,4)
	32		6/7	> 26 (7,4)
	16		3/7	> 23,8 (7,4)
	8		3/7	> 20 (7,4)
	4		1/7	> 17,5 (7,4)
Ejemplo 66	64		6/7	> 7 (7,4)
	32		6/7	> 24 (7,4)
	16		7/7	> 31* (7,4)
	8		6/7	> 26 (7,4)
	4		1/7	> 21,3 (7,4)
Ejemplo 70	64		7/7	> 31* (7,3)
	32		7/7	> 31* (7,3)
	16		4/7	> 19 (7,3)
	8		5/7	> 21,5 (7,3)
	4		3/7	> 19,5 (7,3)
Ejemplo 75	64		7/7	> 31* (7,4)
	32		7/7	> 31* (7,4)
	16		7/7	> 31* (7,4)
	8		4/7	> 25 (7,4)
	4		4/7	> 22 (7,4)
Cloroquina	128		4/7	> 21,3 (8,6)
	64		2/7	> 18,6 (8,6)
	16		1/7	> 18,8 (8,6)

Compuesto	Dosis en mg/kg/día	Número de ratones vivos al día 31	Supervivencia promedio en días (valor entre paréntesis para el control no tratado)
	4	0/7	10,3 (8,6)

*> 31 significa todos los animales que sobrevivieron al final del experimento. Un signo > adelante de un número < 31 significa que algunos de los animales sobrevivieron al día 31 del experimento.

Efecto sobre los canales de potasio hERG clonados expresados en las células mamíferas

5 La prolongación inducida por fármacos del intervalo QT electrocardiográfico (síndrome de QT largo) se ha asociado con un riesgo aumentado de una arritmia ventricular grave, *torsade de pointes* (Brown and Rampe, Pharmaceutical News

10 2000, 7, 15-20). La inhibición de I_{Kr} , una corriente de potasio que controla la repolarización potencial de la acción cardíaca, es la causa más común de la prolongación de QT mediante fármacos no cardíacos (Brown and Rampe, Pharmaceutical News 2000, 7, 15-20; Weirich y Antoni, Basic Res. Cardiol. 1998, 93 Suppl 1, 125-132; Yap y Camm, Clin. Exp. Allergy 1999, 29 Suppl

15 3, 174-181). El canal de potasio cardíaco, hERG, es responsable de una rápida corriente rectificadora retrasada (I_{Kr}) en los ventrículos humanos (Curran y col., Cell 1995, 80, 795-803; Sanguinetta y col., Cell 1995, 81, 299-307). Los fármacos que inhiben hERG tiene el potencial de prolongar el potencial de acción cardíaca y el intervalo QT, así como también de causar posiblemente *torsade de pointes*.

20 Para las pruebas in vitro, el ensayo hERG funcional usando electrofisiología de patch clamp convencional se considera como el patrón de oro para la evaluación de las interacciones de fármacos en el canal de potasio hERG (Yao y col., Br. J. Pharmacol. 2008, 154, 1446-1456). En este ensayo, los canales hERG se expresan en la línea celular del riñón embrionario humano (HEK293) al que le falta la I_{Kr} endógena.

25 Habitualmente, los datos se clasifican en las siguientes bandas:
Inhibición de hERG > 20% en una concentración de:

- 1 μM o menos, alto riesgo,
- 30 1-10 μM , medio riesgo,
- 10-100 μM , bajo riesgo,
- Por encima de 100 μM , ningún riesgo.

35 Objeto

El objetivo de este estudio fue examinar los efectos *in vitro* de los artículos de prueba en la corriente del canal de potasio hERG (gen humano relacionado al gen éter-a-go-go; un sustituto para la I_{Kr} , la corriente de potasio cardíaca rectificadora retrasada de rápida activación).

40 Artículos de prueba y control

Formulaciones

45 Todos los químicos usados en la preparación de la solución se compraron a Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que se indique lo contrario, y tenían una pureza de grado de reactivo ACS o mayor. Las soluciones madre del artículo de prueba y el control positivo se prepararon en dimetil sulfóxido (DMSO) y se almacenaron congeladas. Las concentraciones del artículo de prueba y los controles positivos se preparaban frescas a diario mediante la dilución de las soluciones madre en una solución de suero fisiológico tamponado con HEPES (HB-PS; composición en mM): NaCl, 137; KCl, 4,0; CaCl₂, 1,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH ajustado a 7,4 con NaOH (preparado semanalmente y refrigerado hasta su uso). Como los resultados previos mostraron que $\leq 0,3\%$ de DMSO no afecta la corriente del canal, todas las soluciones de prueba y control contenían un 0,3% de DMSO.

55 Artículo de control positivo

Las soluciones madre del artículo de control positivo se prepararon en lotes, en alícuotas para uso individual, se almacenaron congeladas y se usaron dentro de un mes.

Nombre: Cisaprida
 Fuente: Tocris
 Peso molecular (g/mol) 484,0
 Storage Conditions (a granel): Discada a temperatura ambiente, protegida de la luz
 5 Fundamento para la selección: Los resultados anteriores han mostrado que 90 nM de cisaprida inhibe la corriente de potasio hERG en aproximadamente un 80%.

Artículo de prueba y vehículo de control positivo

10 Nombre: Dimetilsulfóxido (DMSO)
 Fuente: Sigma-Aldrich
 Peso molecular (g/mol) 78,13
 Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente
 15 Fundamento para la selección: Los resultados anteriores mostraron que el 0,3% no afecta la corriente de potasio hERG.

Control de excipiente

20 Nombre: HB-PS + 0,3% DMSO
 Fuente: ChanTest Corporation
 Condiciones de almacenamiento: Refrigerado
 Fundamento para la selección: El HB-PS proporciona una composición iónica adecuada para el registro de la corriente de potasio hERG in vitro.

25 Sistema de prueba

Las células se mantuvieron en incubadores de cultivo de tejido por ChanTest SOP. Las soluciones madre se mantuvieron en almacenamiento criogénico. Las células usadas para la electrofisiología se emplacaron en platos de cultivo plásticos.

30 **HEK/hERG**

Organismo: Homo sapiens
 Designación: 293
 35 Tejido: Riñón; Transformado con ADN 5 adenovirus; Transfectado con ADNc de éter-a-go-go humano
 Morfología: Epitelial
 Etapa de edad: Embrión
 Cepa de origen: ATCC, Manassas, VA
 40 Subcepa de origen: ChanTest Corporation, Cleveland, OH

Procedimientos de cultivo celular

45 Las células HEK293 se transfectaron de manera estable con ADNc hERG. Los transfectantes estables se seleccionaron mediante la coexpresión con el gen de resistencia G418 incorporado en el plásmido de expresión. La presión de selección se mantuvo, incluyendo el G418 en el medio de cultivo. Las células se cultivaron en el medio de águila modificado de Dulbecco/Mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/F-12) complementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 U/mL de sodio de penicilina G, 100 mg/mL de sulfato de estreptomycin y 500 mg/mL de G418.

50 Procedimiento de prueba

Grupos de tratamiento

55 Todos los experimentos se efectuaron a temperatura ambiente. Cada célula actuó como su propio control.

Grupo de prueba de resistencia a la concentración

60 Los experimentos se efectuaron como se resume en la sección titulada Procedimientos experimentales. Se seleccionaron concentraciones para evaluar la relación concentración-respuesta de cada artículo de prueba en base a los resultados iniciales o los límites de solubilidad en el excipiente. Cada concentración se probó en al menos tres células (n ≥ 3).

Grupo de control positivo

65 El control positivo, 90 nM cisaprida, se aplicó a dos células (n = 2).

Electrofisiología

Las células se transfirieron a la cámara de registro y se superfusionaron con la solución de control de excipiente. La solución de micropipeta para los registros de patch clamp de células enteras estaba compuesta por (mM): aspartato de potasio, 130; MgCl₂, 5; EGTA, 5; ATP, 4; HEPES, 10; pH ajustado a 7,2 con KOH. La solución de pipeta se preparó en lotes, en alícuotas, se almacenó congelada y cada día se descongeló una alícuota fresca. Las pipetas de los parches estaban hechas de tubos capilares de vidrio, usando un extractor de micropipeta P-97 (Sutter Instruments, Novato, CA). Para los registros de células enteras, se usó un amplificador de patch clamp comercial. Antes de la digitalización, los registros de las corrientes se pasaron por un filtro de paso bajo a un quinto de la frecuencia de muestreo.

Procedimientos experimentales

La inhibición inicial y de estado estacionario de la corriente hERG se midió usando un patrón de pulso con amplitudes fijas (prepulso de acondicionamiento: +20 mV durante 2 s; pulso de prueba: -50 mV durante 2 s) repetidos en intervalos de 10 s, desde un potencial de retención de -80 mV. La corriente de cola pico se midió durante la etapa de 2 s a -50 mV.

Cada artículo de prueba a 10 mM se aplicó a al menos 3 células (n ≥ 3). En base a estos resultados y límites de solubilidad, se seleccionaron concentraciones nominales adicionales para evaluar cada relación de concentración-respuesta.

Una o más concentraciones de artículo de prueba se aplicaron de manera secuencial (sin lavado entre las concentraciones de sustancias de prueba) en orden ascendente, para cada célula (n ≥ 3). Un estado estacionario se mantuvo durante al menos 30 s antes de aplicar el artículo de prueba o el control positivo. La corriente pico se midió hasta lograr un nuevo estado estacionario.

Análisis de los datos

La adquisición de los datos y los análisis se realizaron usando el paquete de programas pCLAMP (versión 8.2; MDS-AT, Sunnyvale, CA) y fueron revisados por el Director del estudio.

El estado estacionario se definió según la velocidad constante limitante de cambio con el tiempo (dependencia de tiempo lineal). Este estado estacionario antes y después de la aplicación del artículo de prueba se usó para calcular el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración. Los datos de respuesta a la concentración para el Ejemplo 1 y 4-(*tert*-butil)-2-(*tert*-butilaminometil)-6-(4-clorofenil)fenol, WR-194.965, se ajustaron a una ecuación de la forma:

$$\% \text{ de inhibición} = \{1 - 1/[1 + ([Prueba]/IC_{50})^N]\} * 100$$

Donde [Prueba] era la concentración del artículo de prueba, la IC₅₀ era la concentración del artículo de prueba a una inhibición medio máxima, N era el coeficiente de Hill y % de inhibición era el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración de artículo de prueba. Los ajustes de mínimos cuadrados no lineales se resolvieron con el complemento Solver para Excel 2003 (Microsoft, WA) y se calculó la IC₅₀.

Resultados

Tabla 3: Estadísticas descriptivas de la inhibición de la corriente hERG mediante 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)- 6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreuro, Ejemplo 1

Porcentaje promedio de la corriente inhibida en cada concentración del Ejemplo 1 (Promedio), desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM) y número de células (N).				
Concentración (µM)	Promedio	DE	EEM	N
3	18,4%	0,2%	0,1%	3
10	48,5%	4,5%	2,6%	3
30	84,0%	2,8%	1,6%	3
100	98,2%	0,4%	0,2%	3

Se determinó que las IC₅₀ para el efecto inhibitor del Ejemplo 1 en la corriente de potasio eran de 9,8 µM con un coeficiente de Hill de 1,4.

Tabla 4: Estadísticas descriptivas de la inhibición de la corriente hERG mediante 4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)- 6-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol hidrocloreuro, Ejemplo 33

Porcentaje promedio de la corriente inhibida en cada concentración del Ejemplo 33 (Promedio), desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM) y número de células (N).

Concentración (µM)	Promedio	DE	EEM	N
3	4,1%	0,2%	0,1%	3
10	12,9%	3,0%	1,5%	4
30	24,3%	0,5%	0,3%	3

5 No pudieron determinarse las IC₅₀ para el efecto inhibitor del Ejemplo 33 en la corriente de potasio hERG, pero se estimó que eran superiores a 10 µM, ya que no había 30 µM en la solución. La reducción promedio de la amplitud de las corrientes de cola salientes fue de 12,9% (N = 4) a 10 µM.

Tabla 5: Estadísticas descriptivas de la inhibición de la corriente hERG mediante 4-(tert-butil)-2-((tert-butilamino)metil)-6-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol hidrocloreto, Ejemplo 34

Porcentaje promedio de la corriente inhibida en cada concentración del Ejemplo 34 (Promedio), desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM) y número de células (N).

Concentración (µM)	Promedio	DE	EEM	N
1	2,6%	1,0%	0,6%	3
3	11,3%	2,4%	1,4%	3
10	15,9%	3,1%	1,6%	4

10 No pudieron determinarse las IC₅₀ para el efecto inhibitor del Ejemplo 34 en la corriente de potasio hERG, pero se estimó que eran superiores a 10 mM, ya que no había 30 mM en la solución. La reducción promedio de la amplitud de las corrientes de cola hacia afuera fue de 15,9% (N = 4) a 10 mM.

Tabla 6: Estadísticas descriptivas de la inhibición de la corriente hERG mediante 4-(tert-butil)-2-(tert-butilaminometil)-6-(4-clorofenil)fenol, WR-194,965.

Porcentaje promedio de la corriente inhibida en cada concentración de 4-(tert-butil)-2-(tert-butilaminometil)-6-(4-clorofenil)fenol, WR-194,965, (Promedio), desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM) y número de células (N).

Concentración (mM)	Promedio	DE	EEM	N
0,3	12,8%	4,7%	2,4%	4

(continuado)

Concentración (mM)	Promedio	DE	EEM	N
1	47,5%	3,4%	1,7%	4
3	80,3%	4,0%	2,0%	4
10	97,2%	1,6%	0,9%	3

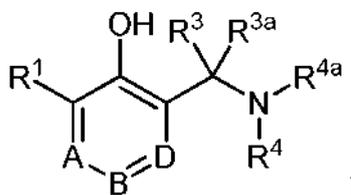
15 Se determinó que las IC₅₀ para el efecto inhibitor de 4-(tert-butil)-2-(tert-butilaminometil)-6-(4-clorofenil)fenol, WR-194,965, en la corriente de potasio hERG era de 1,1 mM con un coeficiente de Hill de 1,4.

20 Como se muestra, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad antipalúdica y redujeron en gran medida la toxicidad al ser administrados a sujetos mamíferos.

25 Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito en conjunto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior y los ejemplos que siguen son ilustrativos y no limitan el alcance de la invención, el cual se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



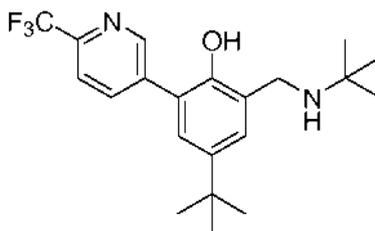
5

en el que:

- 10 R^1 es piridilo, pirimidinilo o piracinilo, unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, or 3 R^5 o en el que R^1 es tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R^5 ;
- 15 A y D son CH y B es CR^2 ;
- 15 cada R^2 es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , halo, ciano o $-SO_2C_{1-6}$ alquilo;
- 15 R^3 y R^{3a} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;
- 15 R^4 y R^{4a} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{1-10} , $C_{1-10}alqC_{3-10}$ cicloalquilo o $C_{1-10}alqNR^7R^{7a}$, en el que R^7 y R^{7a} son independientemente H o alquilo C_{1-10} , o R^4 y R^{4a} junto con el nitrógeno a través del cual están unidos, forman un anillo de piperidinilo, piperacinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperacinilo está opcionalmente sustituido con R^6 ; cada R^5 es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , cicloalqui C_{3-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , cicloalquiamino C_{3-10} , pirrolidinilo, alquilsulfonilo C_{1-10} , sulfamoilo, alquilsulfamoilo C_{1-10} o dialquilsulfamoilo C_{1-10} ; y R^6 es alquilo C_{1-10} o acetilo;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero o diastereoisómero del mismo.
- 25 en el que el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de uno, dos, tres o múltiples ciclos que presenta de 3 a 50 átomos de carbono y que incluye al menos un miembro del anillo heteroátomo, siendo cada miembro del anillo heteroátomo independientemente azufre, oxígeno o nitrógeno y que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono.

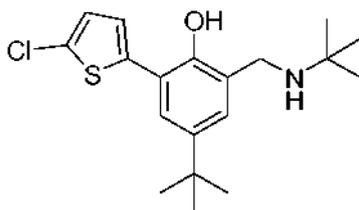
30

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 y R^{3a} son H .
3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es *tert*-butil y R^{4a} es H .
- 35 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que: R^2 es *tert*-butil.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- 40 R^3 y R^{3a} son H ;
- 40 R^4 es *tert*-butil y R^{4a} es H ;
- 40 R^2 es *tert*-butil,
- 40 R^1 es piridilo, pirimidinilo, piracinilo o tiofenilo unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^5 .
- 45 6. El compuesto según la reivindicación 1 que es:

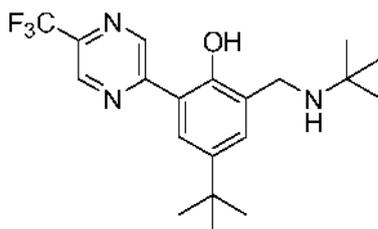


- 4- (*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol;

50

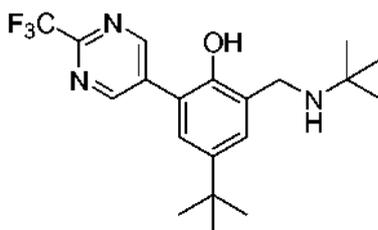


4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-clorotiofeno-2-il)fenol;



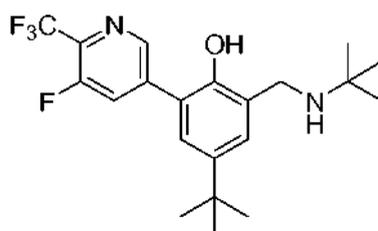
5

4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-(trifluorometil)piracina-2-il)fenol;



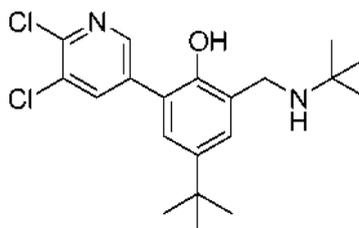
10

4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidina-5-il)fenol;



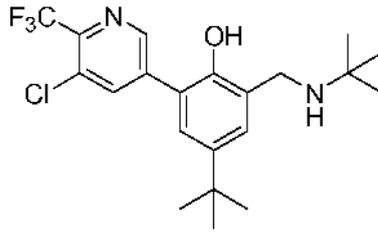
15

4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol;



20

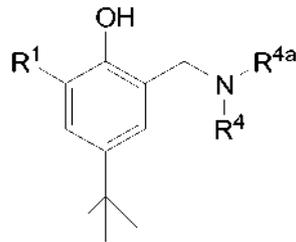
4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5,6-dicloropiridina-3-il)fenol; o



4-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-6-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)fenol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

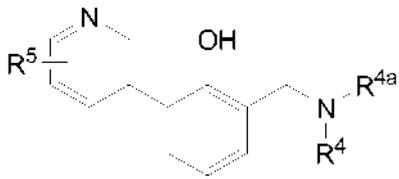
7. El compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula IA:



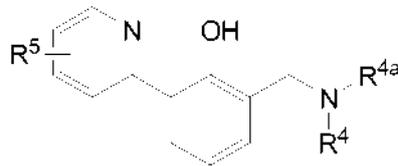
10

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno o alquilo C-1.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en el que el compuesto de la fórmula IA es:

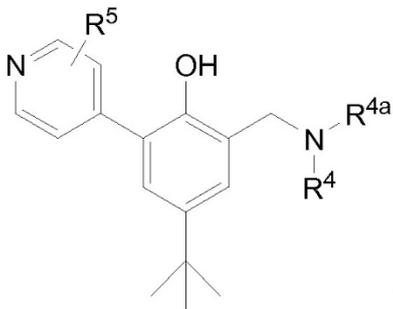


IA-1,

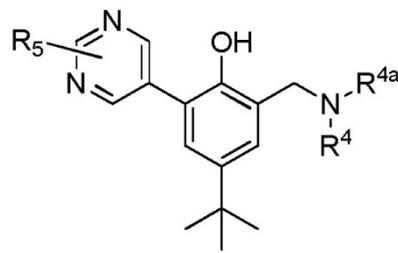


IA-2,

15

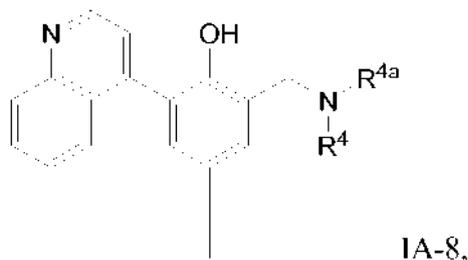
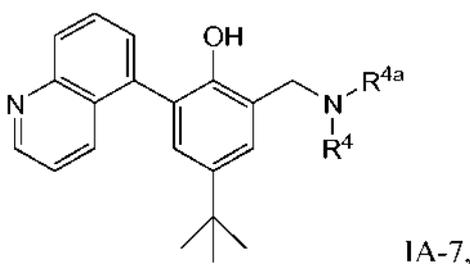
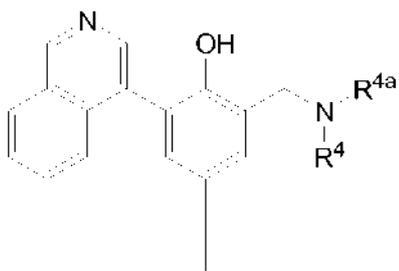
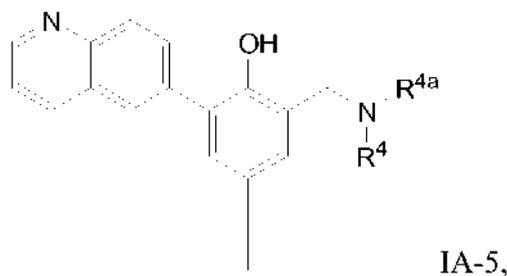
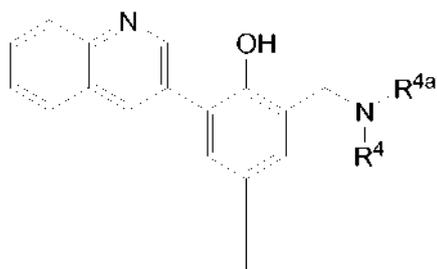


IA-3, o



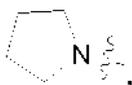
IA-4, o

20 en el que el compuesto de la fórmula IA es:



en el que cada quinolinilo o isoquinolinilo de IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 o IA-8 se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁵.

- 5 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que cada R⁵ es independientemente -CF₃, F, Cl, Br, -NH₂, alquilo -OC₁₋₆, -CN, -N(CH₃)₂,



- 10 alquilo C₁₋₁₀, alquilsulfonil C₁₋₁₀ o cicloalquilo -C₃₋₆.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un procedimiento para tratar la malaria en un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica según la reivindicación 11.

- 20 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la composición farmacéutica según la reivindicación 11, se administra conjuntamente con al menos un agente que es amodiaquina, arteéter, artefleno, artemetero, artemisinina, artesunato, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dihidroartemisinina, doxiciclina, halofantrina, lumefantrina, mefloquina, pamaquina, piperquina, primaquina, proguanilo, pirimetamina, pironaridina, quinina, tafenoquina o una combinación de los mismos.

25 14. Al menos un agente que es amodiaquina, arteéter, artefleno, artemetero, artemisinina, artesunato,

5 atovaquona, cloroquina, clindamicina, dihidroartemisinina, doxiciclina, halofantrina, lumefantrina, mefloquina, pamaquina, piperquina, primaquina, proguanilo, pirimetamina, pironaridina, quinina, tafenoquina o una combinación de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar la malaria en un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar conjuntamente el al menos un agente con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11.