

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 336**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
C07D 498/18	(2006.01)	
A61K 31/439	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61P 31/00	(2006.01)	
A61P 31/12	(2006.01)	
A61P 3/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2017** **PCT/CN2017/074555**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17148325**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2017** **E 17759176 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3415518**

54 Título: **Macrocíclico y composición que comprende el mismo**

30 Prioridad:

03.03.2016 CN 201610117814

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

16.03.2021

73 Titular/es:

SHENZHEN TARGETRX, INC. (100.0%)
Room 301 Unit 1 Building A, Kexing Science
Park, No.15 of Keyuan Road, Nanshan District
Shenzhen, Guangdong 518057, CN

72 Inventor/es:

WANG, YIHAN y
LI, HUANYIN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 812 336 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

Macrocíclico y composición que comprende el mismo

Campo de la invención

La presente descripción pertenece al campo farmacéutico y, en particular, se refiere a un compuesto macrocíclico y a una composición que comprende el mismo.

Antecedentes de la invención

En los últimos 30 años, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón se ha incrementado en un 465 %, y la tasa de incidencia ha aumentado anualmente en un 26,9 %. Se ha convertido en la primera causa de muerte por tumores malignos en China. Entre ellos, el non-small cell lung cancer (cáncer de pulmón no microcítico - NSCLC) representa más del 80 % de todos los cánceres de pulmón. Solamente un tercio de los pacientes con NSCLC tiene la oportunidad de tratamiento quirúrgico y aproximadamente el 70 % de pacientes están localmente avanzados o tuvieron metástasis distante antes de ir al médico, y perdieron la posibilidad de la cirugía. En este caso, el tratamiento farmacológico parece particularmente importante. La fusión génica de la anaplastic lymphoma kinase (cinasa de linfoma anaplásico - ALK) se ha convertido recientemente en un importante biomarcador, que ayuda a la identificar a los pacientes con subgrupo específico de CPNM y del mismo modo la elección de los inhibidores correspondientes para el tratamiento. La International Association for the Study of Lung Cancer (Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón - IASLC) recomienda el uso de una prueba de fusión ALK para guiar el cribado de pacientes y seleccionar los pacientes con adenocarcinoma avanzado que puede tratarse con un inhibidor de ALK independientemente de sexo, raza, antecedentes de tabaquismo u otros factores de riesgo clínico. La Fluorescence in situ hybridization (Hibridación in situ con sonda fluorescente - FISH) que utiliza una sonda de separación de doble etiqueta se usa en la selección de pacientes que pueden recibir la terapia de ALK-TKI. Este método de diagnóstico fue aprobado por la FDA de EE. UU. y se ha adoptado en el estudio del tratamiento de tumores reordenados con crizotinib. Crizotinib es un inhibidor competitivo de adenosina trifosfato (ATP) que puede inhibir las cinasas de tirosina y MET y también inhibe la actividad de las cinasas ROS1 y RON.

Sin embargo, el crizotinib tiene los siguientes efectos secundarios: alteraciones visuales, efectos secundarios gastrointestinales y un aumento de nivel 3-4 de aminotransferasa hepática en el 16 % de los casos. Además, los pacientes con un resultado positivo para ALK inevitablemente adquieren resistencia después de un período de tratamiento sensible a crizotinib en la etapa inicial. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos que tengan actividad inhibidora de la cinasa ALK y/o que tengan mejores propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas.

El documento WO 2013/132376 describe derivados macrocíclicos para el tratamiento de enfermedades proliferativas mediante la inhibición de las cinasas ALK y/o Eml4-ALK, en donde se prepararon y analizaron 137 ejemplos de trabajo para determinar su actividad inhibidora contra ALK.

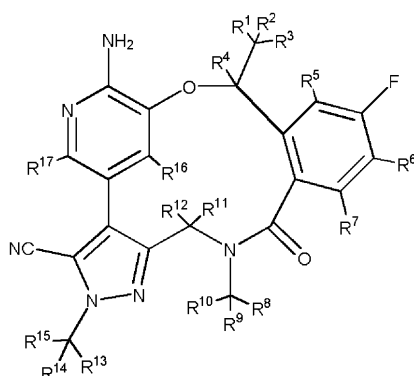
Resumen de la invención

En vista de los problemas técnicos anteriores, se describe en la presente memoria un compuesto macrocíclico y una composición que comprende el mismo, que tienen una mejor actividad inhibidora de la cinasa ALK y/o tiene mejores propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas.

A este respecto, la solución técnica adoptada en la presente memoria es:

El objetivo de la presente descripción es proporcionar una nueva clase de compuestos que tienen actividad inhibidora de la cinasa ALK y/o que tiene mejores propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas.

En un primer aspecto, en la presente memoria se describe un compuesto macrocíclico representado por la Fórmula (I), o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un hidrato o un solvato del mismo.



Fórmula (I)

5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio o halógeno; con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} sea deuterio.

10 En otra realización, cada uno de R^1 , R^2 y R^3 son independientemente deuterio o hidrógeno.

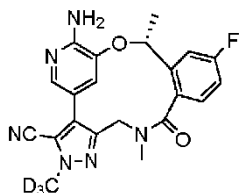
En otra realización, R^4 es deuterio o hidrógeno.

En otra realización, cada uno de R^5 , R^6 y R^7 son independientemente deuterio o hidrógeno.

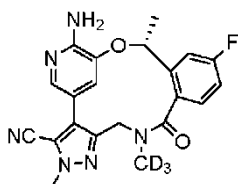
15 En otra realización, cada uno de R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente deuterio o hidrógeno.

En otra realización, cada uno de R^{16} y R^{17} son independientemente deuterio o hidrógeno.

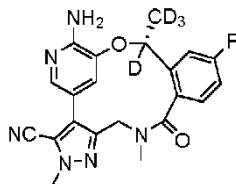
20 En otra realización, el compuesto se selecciona de, aunque no de forma limitativa, el grupo que consiste en los siguientes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



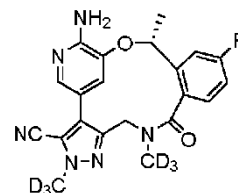
Fórmula (2)



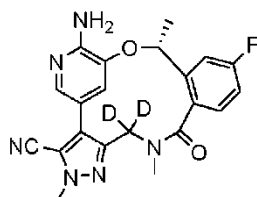
Fórmula (3)



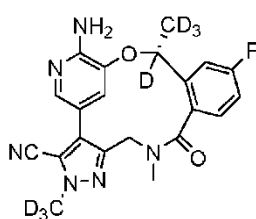
Fórmula (4)



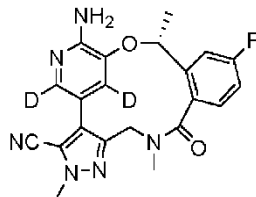
Fórmula (5)



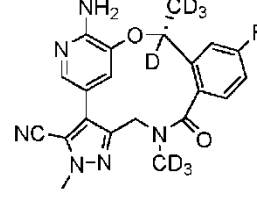
Fórmula (6)



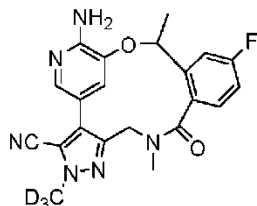
Fórmula (7)



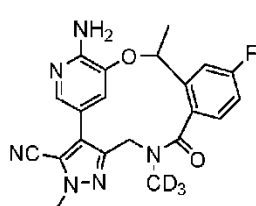
Fórmula (8)



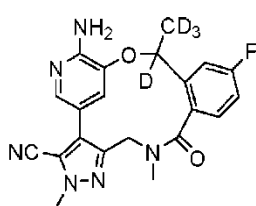
Fórmula (9)



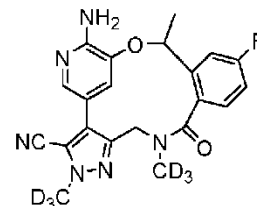
Fórmula (10)



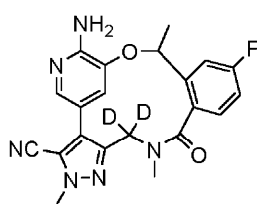
Fórmula (11)



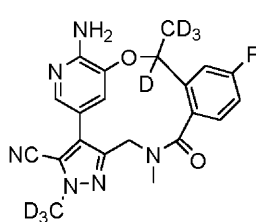
Fórmula (12)



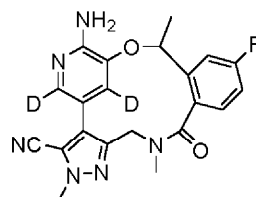
Fórmula (13)



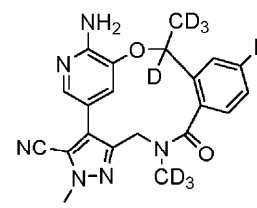
Fórmula (14)



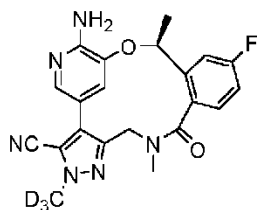
Fórmula (15)



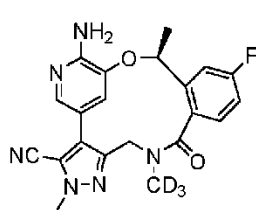
Fórmula (16)



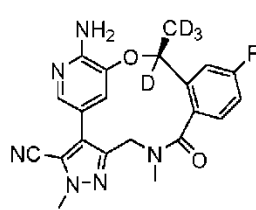
Fórmula (17)



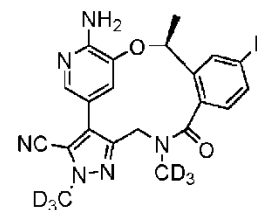
Fórmula (18)



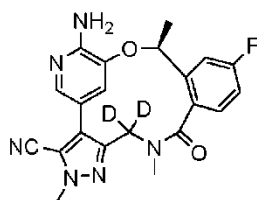
Fórmula (19)



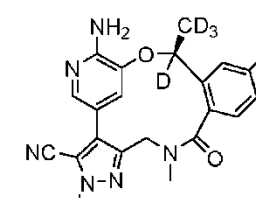
Fórmula (20)



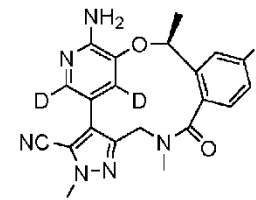
Fórmula (21)



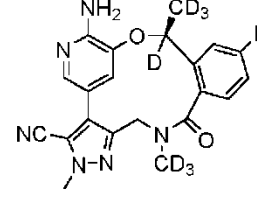
Fórmula (22)



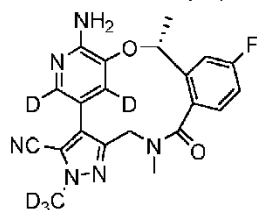
Fórmula (23)



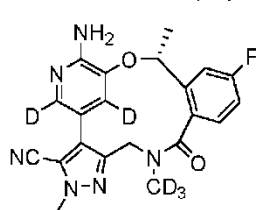
Fórmula (24)



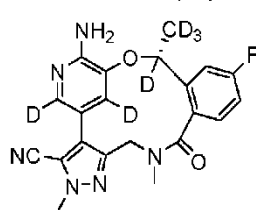
Fórmula (25)



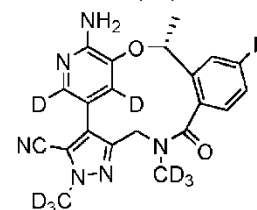
Fórmula (26)



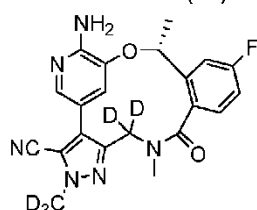
Fórmula (27)



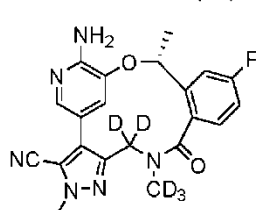
Fórmula (28)



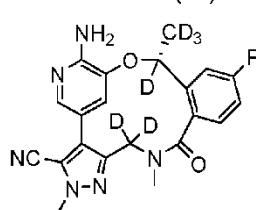
Fórmula (29)



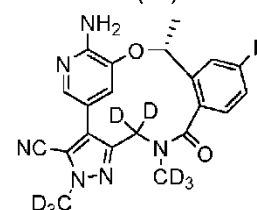
Fórmula (30)



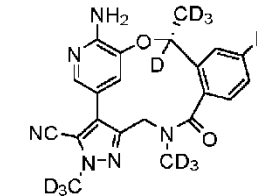
Fórmula (31)



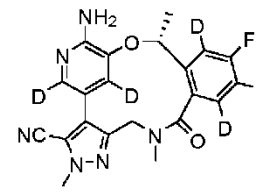
Fórmula (32)



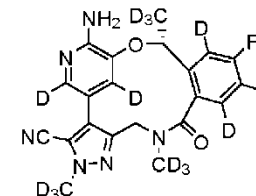
Fórmula (33)



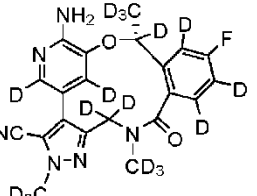
Fórmula (34)



Fórmula (35)



Fórmula (36)



Fórmula (37).

La forma y el volumen del deuterio en una molécula de fármaco es prácticamente igual a la del hidrógeno. Si el hidrógeno de una molécula de fármaco se sustituye selectivamente por deuterio, los fármacos deuterados retienen, generalmente, su actividad biológica y selectividad originales. Al mismo tiempo, los inventores confirmaron a través de experimentos que la unión de enlaces carbono-deuterio es más estable que la unión de enlaces de hidrógeno-

carbono, lo que puede alterar directamente propiedades tales como la absorción, distribución, metabolismo y excreción de algunos fármacos, mejorando del mismo modo la eficacia, seguridad y tolerancia de los fármacos.

5 En otra realización, el contenido de isótopos de deuterio en cada posición deuterada es al menos mayor que el contenido natural de isótopos de deuterio (0,015 %), preferiblemente, mayor que 30 %, con mayor preferencia mayor que 50 %, con mayor preferencia mayor que 75 %, con mayor preferencia mayor que 95 % y con mayor preferencia mayor que 99 %.

10 Específicamente, en la presente descripción, el contenido del isótopo de deuterio en cada posición deuterada de posición de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} es al menos 5 %, preferiblemente mayor que 10 %, más preferiblemente mayor que 15 %, más preferiblemente mayor que 20 %, más preferiblemente mayor que 25 %, más preferiblemente mayor que 30 %, más preferiblemente mayor que 35 %, más preferiblemente mayor que 40 %, más preferiblemente mayor que 45 %, más preferiblemente mayor que 50 %, más preferiblemente mayor que 55 %, más preferiblemente mayor que 60 %, más preferiblemente mayor que 65 %, más preferiblemente mayor que 70 %, más preferiblemente mayor que 75 %, más preferiblemente mayor que 80 %, más preferiblemente mayor que 85 %, más preferiblemente mayor que 90 %, más preferiblemente mayor que 95 %, y más preferiblemente mayor que 99 %.

15 En otra realización, en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} del compuesto de fórmula (I), al menos un R contiene deuterio, y más preferiblemente dos R, más preferiblemente tres R, más preferiblemente cuatro R, más preferiblemente cinco R, más preferiblemente seis R, más preferiblemente siete R, más preferiblemente ocho R, más preferiblemente nueve R, más preferiblemente diez R, y más preferiblemente once R, más preferiblemente doce R, más preferiblemente trece R, más preferiblemente catorce R, más preferiblemente quince R, más preferiblemente dieciséis R y más preferiblemente diecisiete R contienen deuterio.

20 En otra realización, el compuesto no incluye un compuesto no deuterado.

25 En el segundo aspecto, se describe en la presente memoria un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con el compuesto que se describe en el primer aspecto descrito en la presente memoria, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo para formar una composición farmacéutica.

30 En un tercer aspecto, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que se describe en el primer aspecto descrito en la presente descripción, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo.

35 En otra realización, la composición farmacéutica es una inyección, bolsita, comprimido, píldora, polvo o gránulo.

40 En otra realización, la composición farmacéutica comprende, además, un fármaco terapéutico adicional, que es un fármaco para el cáncer, enfermedad cardiovascular, inflamación, infección, enfermedad inmunitaria, enfermedad proliferativa celular, enfermedad vírica, enfermedad metabólica o trasplante de órganos.

45 En un cuarto aspecto, se describe en la presente memoria el uso de un compuesto que se describe en el primer aspecto descrito en la presente descripción, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un hidrato o un disolvente del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la proteasa.

50 En otra realización, la composición farmacéutica se usa para tratar y prevenir las siguientes enfermedades: cáncer, enfermedad proliferativa celular, inflamación, infección, enfermedad inmunitaria, trasplante de órganos, enfermedad vírica, enfermedad cardiovascular o enfermedades metabólicas.

55 En otra realización, el cáncer incluye, aunque no de forma limitativa, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer nasofaríngeo, cáncer de útero, cáncer pancreático, linfoma, cáncer de la sangre, osteosarcoma, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer tiroideo o cáncer de intestino grueso.

60 En otra realización, la enfermedad inmunitaria o inflamación incluye, aunque no de forma limitativa: artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, gota, asma, bronquitis, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística.

65 En otra realización, la enfermedad proliferativa celular se refiere a cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer nasofaríngeo, cáncer de útero, cáncer pancreático, linfoma, cáncer de la sangre, osteosarcoma, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer tiroideo o cáncer de intestino grueso.

En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

Se describe en la presente memoria un método para inhibir una proteína cinasa (tal como la cinasa ALK) o un método para tratar una enfermedad (tales como cáncer, enfermedad proliferativa celular, inflamación, infección, enfermedad inmunitaria, trasplante de órganos, enfermedad vírica, enfermedad cardiovascular o enfermedades metabólicas) que

comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesita tratamiento un compuesto que se describe en el primer aspecto descrito en la presente memoria, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un disolvente del mismo, o una composición farmacéutica que se describe en el tercer aspecto descrito en la presente memoria.

Debe entenderse que dentro del alcance descrito en la presente memoria, las características técnicas anteriores descritas en la presente memoria y las características técnicas descritas específicamente en lo sucesivo (como en los ejemplos) pueden combinarse entre sí para constituir una nueva solución técnica o preferida. Debido a las limitaciones del espacio, esta solución técnica no se repetirá en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria compuestos isotópicamente marcados en la medida de los compuestos originales descritos en la presente memoria. Los ejemplos de isótopos que pueden relacionarse como compuestos descritos en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en la presente descripción, o enantiómeros, diastereómeros, isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde se incluyen los isótopos descritos anteriormente u otros átomos de isótopos, están dentro del alcance descrito en la presente memoria. Ciertos compuestos isotópicamente marcados descritos en la presente memoria, tales como los radioisótopos de ^3H y ^{14}C también están entre ellos, y son útiles en los experimentos de distribución en tejidos de fármacos y sustratos. El tritio, es decir, ^3H y el carbono-14, es decir, ^{14}C , son más fáciles de preparar y detectar y son la primera elección para los isótopos. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , tiene ventajas en algunas terapias debido a su buena estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo o dosificación reducida y, por lo tanto, puede darse prioridad en algunos casos. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar utilizando los esquemas presentados en los Ejemplos por métodos convencionales sustituyendo los reactivos no isotópicos con reactivos isotópicamente marcados.

En la presente memoria, “halógeno” significa F, Cl, Br y I, salvo que se indique lo contrario. Con mayor preferencia, un átomo de halógeno se selecciona de F, Cl y Br.

En la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” significa un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, o similares.

En la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, “deuterado” significa que uno o más átomos de hidrógeno de un compuesto o grupo se han sustituido por deuterio; el “deuterado” puede estar monosustituido, disustituido, multisustituido o totalmente sustituido. Los términos “sustituido con uno o más átomos de deuterio” y “sustituido por uno o más átomos de deuterio” se usan indistintamente.

En la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, “compuesto no deuterado” significa un compuesto que contiene deuterio en una relación que no es superior al contenido natural de isótopos de deuterio (0,015 %).

En la presente descripción, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales inorgánicas y orgánicas. Una clase preferida de sales es la sal formada por el compuesto descrito en la presente memoria con un ácido. Los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen, aunque no de forma limitativa: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido P-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalensulfónico; aminoácidos tales como prolina, fenilalanina, ácido aspártico y ácido glutámico. Otra clase preferida de sal es una sal de un compuesto descrito en la presente memoria con una base tal como una sal de metal alcalino (p. ej., sal de sodio o potasio), una sal de metal alcalinotérreo (p. ej., sal de magnesio o sal de calcio), una sal de amonio, (p. ej., sal de alcanolamonio inferior y otras sales farmacéuticamente aceptables de amina) tales como sal de metilamina, sal de etilamina, sal de propilamina, sal de dimetilamina, sal de trimetilamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de terc-butilamina, sal de etilendiamina, sal de hidroxietilamina, sal de dihidroxietilamina, sal de trietanolamina y sales de amina formadas a partir de morfolina, piperazina y lisina, respectivamente.

El término “solvato” se refiere a un complejo en el que un compuesto descrito en la presente memoria se coordina con una molécula de disolvente en una relación particular. “Hidrato” se refiere a un complejo formado por coordinación de un compuesto descrito en la presente memoria con agua.

En comparación con el estado de la técnica, los efectos beneficiosos descritos en la presente memoria son que los compuestos descritos en la presente memoria tienen excelentes propiedades inhibitorias contra proteínas cinasas tales como las cinasas ALK. La tecnología de deuteración altera el metabolismo del compuesto en el organismo, lo que permite que el compuesto tenga mejores parámetros farmacocinéticos. En este caso, la dosis puede cambiarse y puede formarse una formulación de acción prolongada para mejorar la aplicabilidad. El uso de deuterio para reemplazar átomos de hidrógeno en compuestos puede aumentar la concentración del fármaco del compuesto en animales debido a su efecto de isótopo de deuterio, para mejorar la eficacia del fármaco. La sustitución de átomos de hidrógeno en compuestos por deuterio puede aumentar la seguridad de los compuestos debido a la inhibición de ciertos metabolitos.

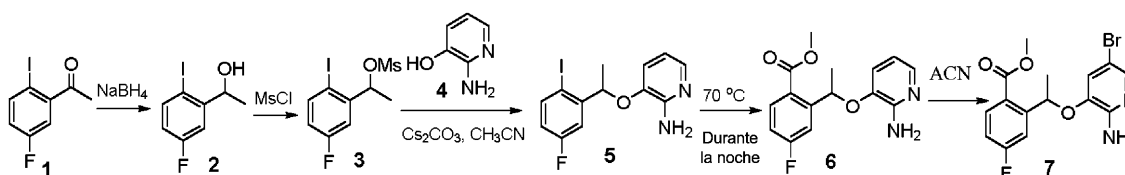
Descripción detallada de las realizaciones

El método para preparar los compuestos de la Fórmula (I) según la presente descripción se describirá más específicamente a continuación, pero estos métodos específicos no imponen ninguna limitación de la presente descripción. Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden preparar por comodidad de uso combinando varios métodos de síntesis descritos en esta memoria descriptiva o conocidos en la técnica, y dichas combinaciones pueden ser realizadas fácilmente por el experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción.

En general, en un proceso de preparación, cada reacción se lleva a cabo, usualmente, en un disolvente inerte de temperatura ambiente a temperatura de reflujo (p. ej., 0 °C a 100 °C, preferiblemente 0 °C a 80 °C). El tiempo de reacción es habitualmente de 0,1 a 60 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas.

La siguiente descripción detallada se proporcionará junto con los ejemplos.

Ejemplo 1 síntesis del intermedio 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato de metilo (Compuesto 7)

**Etapas 1 Síntesis del Compuesto 2.**

En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución del compuesto 1 (2,6 g, 10 mmol) en metanol (50 ml) en un baño de agua helada, en el cual se vertió lentamente NaBH_4 (0,38 g, 10 mmol) y se continuó con la reacción a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió gota a gota lentamente una solución de HCl 0,5 M hasta que no aparecieron burbujas en el sistema de reacción. La solución de reacción se ajustó a pH > 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo para obtener 2,6 g de un producto sólido blanco con un rendimiento de 99 %. LC-MS (APCI): m/z = 267 ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 7,76-7,71 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

Etapas 2 Síntesis del Compuesto 3.

Et_3N (1,52 g, 15 mmol) y MsCl (1,5 g, 13 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del compuesto 2 (2,6 g, 10 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0°. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añadieron agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, solución de HCl 0,5 M, y solución de bicarbonato de sodio saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro para producir 3,1 g de un producto sólido de color claro que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): m/z = 345 ($M+1$)⁺.

Etapas 3 Síntesis del Compuesto 5.

El compuesto 4 (0,48 g, 4,3 mmol) y carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del compuesto 3 (1,0 g, 2,9 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se recogió y purificó en columna para dar un producto sólido de color claro (500 mg) con un rendimiento de 48 %. LC-MS (APCI): m/z = 359,1 ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ /ppm) 7,90-7,85 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,57 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,40-6,35 (m, 1H), 5,90 (brs, 2H), 5,40 (q, $J=6,3$ Hz, 1H), 1,54 (d, $J=6,3$ Hz, 3H).

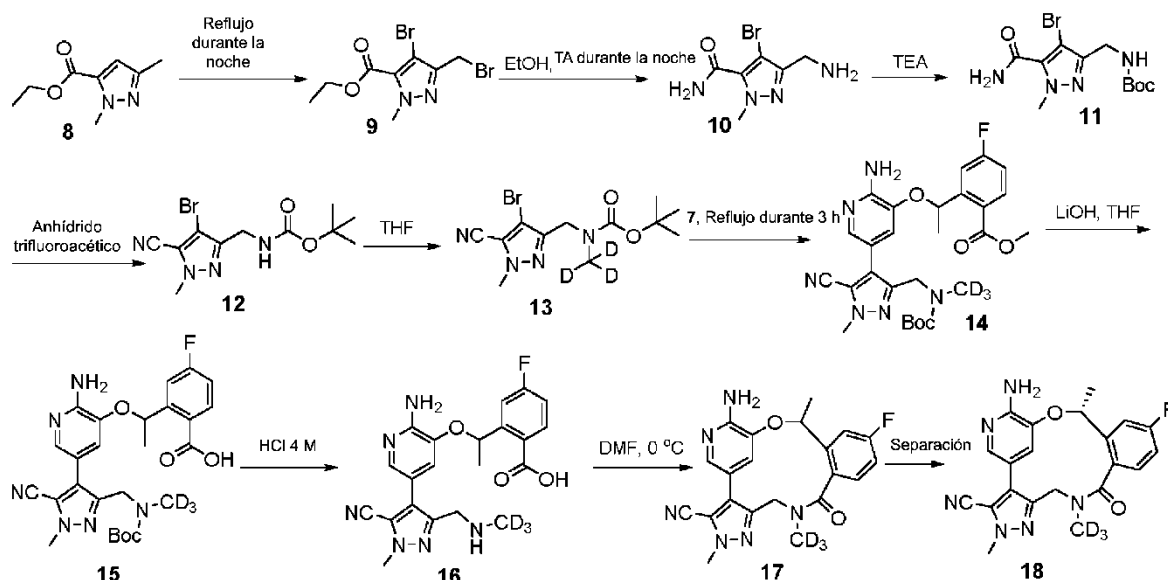
Etapas 4 Síntesis del Compuesto 6.

Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (102 mg, 0,14 mmol) y Et_3N (140 mg, 1,4 mmol) a una solución del compuesto 5 (0,25 g, 0,7 mmol) en MeOH (5 ml). El sistema de reacción se purgó y se burbujó CO a su través. La reacción se llevó a cabo a 70 °C durante la noche en una atmósfera de CO. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 150 mg de un producto blanco con un rendimiento de 73 %. LC-MS (APCI): m/z = 291,1 ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 8,05-8,03 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,61 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,33-6,30 (m, 1H), 4,75 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,65 (d, $J=6,3$ Hz, 3H).

Etapas 5 Síntesis del Compuesto 7.

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 6 (440 mg, 1,5 mmol) y acetonitrilo (6 ml) se añadieron sucesivamente a un matraz de una sola boca en agitación. El sistema de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de N-bromosuccinimida (NBS, 267 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (6 ml) gota a gota y la reacción continuó durante 15 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaOH, una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10 % y se secó con sulfato sódico anhidro. Las fases orgánicas se recogieron y purificaron por columna para obtener 400 mg de un producto oleoso marrón con un rendimiento de 71 %. LC-MS (APCI): $m/z = 369,1$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ /ppm) 8,07-8,05 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,33-6,30 (m, 1H), 4,77 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 2 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 18



Etapas 1 Síntesis del Compuesto 9.

El compuesto 8 (6,72 g, 40 mmol) y 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadieron a un matraz de una sola boca para dar una solución transparente, y a la solución agitada se añadieron NBS (14,92 g, 84 mmol), y peróxido de benzoilo (BPO, 1,24 g, 5,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Después apareció un sólido en forma de aguja, se filtró y el filtrado se recogió y purificó en columna para dar 9,1 g de un sólido blanco con un rendimiento de 70 %. LC-MS (APCI): $m/z = 327$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ /ppm) 4,48 (s, 2H), 4,41 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,41 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Etapas 2 Síntesis del Compuesto 10.

El compuesto 9 (2 g, 6,13 mmol) y etanol (15 ml) se añadieron a un matraz de una sola boca. Después de formarse una solución transparente, se añadió una solución acuosa de amoníaco (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró para dar 1,5 g de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): $m/z = 233$ ($M+1$)⁺.

Etapas 3 Síntesis del Compuesto 11.

El compuesto 10 (1,5 g, 6,13 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF, 40 ml) y trietilamina (TEA, 1,3 g, 13 mmol) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de dos bocas de forma continua. Tras la adición de diclorometano, el sistema de reacción se puso bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió (BOC)₂O (2 g, 9 mmol) gota a gota en un baño de agua helada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se purificó en columna para dar 600 mg de un producto sólido blanco con un rendimiento de 29 %. LC-MS (APCI): $m/z = 333$ ($M+1$)⁺.

Etapas 4 Síntesis del Compuesto 12.

En un matraz de tres bocas de fondo redondo agitado de forma continua, se añadieron sucesivamente el compuesto 11 (1,2 g, 3,6 mmol), diclorometano (90 ml) y TEA (2,9 g, 28,8 mmol) y se enfrió a -5 °C. Una solución de anhídrido trifluoroacético (3,8 mg, 18 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 5 %, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para dar 790 mg de un sólido amarillo con un rendimiento de 70 %. LC-MS (APCI): $m/z = 315,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 5 Síntesis del Compuesto 13.

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió el compuesto 12 (460 mg, 1,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas y se añadió tetrahidrofurano (5 ml) para obtener una solución transparente que se enfrió a -78 °C. Se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS, 1,7 ml, 1,7 mmol). Después de agitar durante 30 segundos, se añadió CD₃I (283 mg, 1,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos después de completar la adición. Después de añadir agua y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se recogió y purificó en columna para producir 230 mg de un producto oleoso amarillo con un rendimiento de 48 %. LC-MS (APCI): m/z = 332,1 (M+1)⁺.

Etapa 6 Síntesis del Compuesto 14.

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 7 (90 mg, 0,24 mmol), compuesto 13 (100 mg, 0,3 mmol), bis-pinacol diboro (90 mg, 0,36 mmol), CsF (190 mg, 1,26 mmol) y MeOH/H₂O (9:1, 5 ml) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de dos bocas. Después de agitar uniformemente, se añadió una solución de Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,013 mmol) en tolueno (0,5 ml) y se calentó a 60 °C. Después de mantener a reflujo toda la noche, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para dar 87 mg de un producto oleoso amarillo con un rendimiento de 67 %. LC-MS (APCI): m/z = 542,2 (M+1)⁺.

Etapa 7 Síntesis del Compuesto 15.

En un matraz de fondo redondo de una sola boca se añadieron, sucesivamente, el compuesto 14 (200 mg, 0,36 mmol), tetrahidrofurano (20 ml), LiOH.H₂O (151 mg, 3,6 mmol) y H₂O (5 ml), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió sulfato sódico decahidratado, y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. La fase orgánica se recogió para producir 180 mg de un producto oleoso marrón con un rendimiento de 95 %. LC-MS (APCI): m/z = 528 (M+1)⁺.

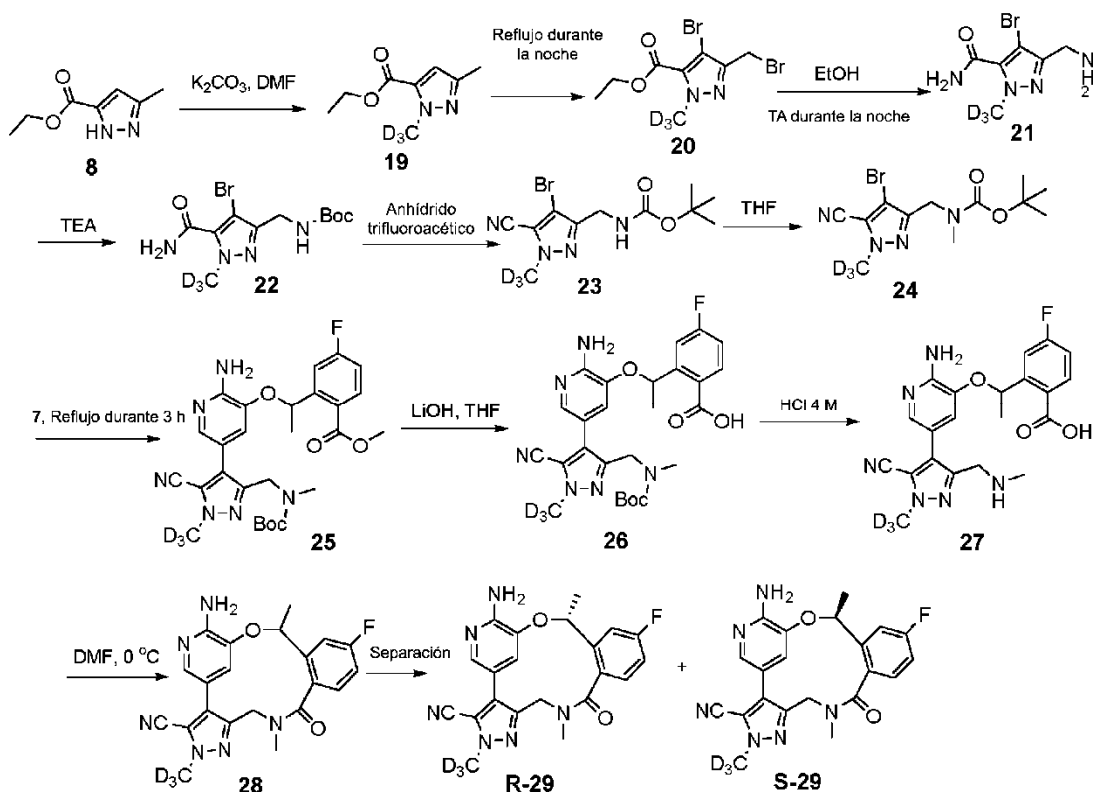
Etapa 8 Síntesis del Compuesto 16.

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 15 (180 mg, 0,34 mmol), MeOH (2 ml) y HCl en 1,4 dioxano (2 ml, 3,32 mmol) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de una sola boca y se calentó a 40 °C. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en columna para dar 80 mg de un producto aceitoso amarillo con un rendimiento de 53 %. LC-MS (APCI): m/z = 428,2 (M+1)⁺.

Etapa 9 Síntesis del Compuesto 18.

Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 97 mg, 0,25 mmol) y DMF seco (2 ml) secuencialmente a un matraz de fondo redondo de una sola boca, y se enfrió a 0 °C. Después, una solución mezclada del compuesto 16 (80 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 234 mg, 1,4 mmol) en DMF (1 ml) y THF (0,1 ml) se añadieron lentamente gota a gota al matraz de fondo redondo anterior a 0 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Después de agregar agua y acetato de etilo para inactivar la reacción, la fase orgánica se separó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 20 mg de un compuesto sólido blanco 17. El compuesto racemato 17 (20 mg) se separó mediante supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para dar los productos diana R-18 y S-18, 6 mg de cada uno. LC-MS (APCI): m/z = 410 (M+1)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,75 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,33 (q, J=1,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,72 (d, J=1,8 Hz, 3H).

Ejemplo 3 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 28.



Etapa 1 Síntesis del Compuesto 19.

- 5 Bajo protección del nitrógeno, el compuesto 8 (3,08 g, 20 mmol), DMF (30 ml), carbonato potásico (5,48 g, 40 mmol) y d3-4 metilbencenosulfonato de metilo (5,67 g, 30 mmol) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de una sola boca, calentado a 70 °C y se hicieron reaccionar a esta temperatura durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 1,6 g de un producto oleoso incoloro con un rendimiento de 47 %. LC-MS (APCI): m/z = 172,1 ($M+1$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ /ppm): 6,62 (s, 1H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2 Síntesis del Compuesto 20.

- 15 El compuesto 19 (3,4 g, 20 mmol) y 1,2 dicloroetano (100 ml) se añadieron a un matraz de una sola boca para dar una solución transparente y a la solución agitada se añadieron NBS (7,5 g, 42 mmol) y peróxido de benzoilo (BPO, 0,64 g, 2,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Después apareció un sólido en forma de aguja, se filtró y el filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 4,8 g de un sólido blanco con un rendimiento de 73 %. LC-MS (APCI): m/z = 330 ($M+1$)⁺.

20 Etapa 3 Síntesis del Compuesto 21.

- El compuesto 20 (2 g, 6,13 mmol) y etanol (15 ml) se añadieron a un matraz de una sola boca. Después de formarse una solución transparente, se añadió amoníaco acuoso (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró para dar 1,5 g de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): m/z = 236 ($M+1$)⁺.

25 Etapa 4 Síntesis del Compuesto 22.

- En un matraz de dos bocas de fondo redondo agitado de forma continua, el compuesto 21 (1,5 g, 6,13 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF, 15 ml) y TEA (1,3 g, 13 mmol) se añadieron sucesivamente, seguido de diclorometano. Después de la ventilación, el sistema de reacción se puso bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió (BOC)₂O (2 g, 9 mmol) gota a gota en un baño de agua helada, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y diclorometano, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se purificó en columna para dar 600 mg de un producto sólido blanco con un rendimiento de 29 %. LC-MS (APCI): m/z = 336 ($M+1$)⁺.

35 Etapa 5 Síntesis del Compuesto 23.

En un matraz de tres bocas de fondo redondo agitado de forma continua, se añadieron sucesivamente el compuesto 22 (1,2 g, 3,6 mmol), diclorometano (90 ml) y TEA (2,9 g, 28,8 mmol) y se enfrió a -5 °C. Una solución

de anhídrido trifluoroacético (3,8 mg, 18 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 5 %, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para dar 720 mg de un sólido amarillo con un rendimiento de 63 %. LC-MS (APCI): $m/z = 318,1$ ($M+1$)⁺.

5

Etapas 6 Síntesis del Compuesto 24.

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió el compuesto 23 (461 mg, 1,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas, y se añadió tetrahidrofurano (5 ml) para obtener una solución transparente, que se enfrió a -78 °C. Se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS, 1,7 ml, 1,7 mmol). Después de agitar durante 30 segundos, se añadió CH₃I (420 mg, 2,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos después de completar la adición. Después de añadir agua y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 220 mg de un producto oleoso amarillo con un rendimiento de 45 %. LC-MS (APCI): $m/z = 332,1$ ($M+1$)⁺.

15 Etapas 7 Síntesis del Compuesto 25.

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 7 (90 mg, 0,24 mmol), compuesto 24 (80 mg, 0,24 mmol), bis-pinacol diboro (90 mg, 0,36 mmol), CsF (190 mg, 1,26 mmol) y MeOH/H₂O (9:1, 5 ml) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de dos bocas. Después de agitar uniformemente, se añadió una solución de Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,024 mmol) en tolueno (0,5 ml) y se calentó a 60 °C. Después de mantener a reflujo toda la noche, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para dar 87 mg de un producto oleoso amarillo con un rendimiento de 67 %. LC-MS (APCI): $m/z = 542,2$ ($M+1$)⁺.

25 Etapas 8 Síntesis del Compuesto 26.

En un matraz de fondo redondo de una sola boca se añadieron, sucesivamente, el compuesto 25 (200 mg, 0,36 mmol), tetrahidrofurano (5 ml), LiOH·H₂O (151 mg, 3,6 mmol) y H₂O (5 ml), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió sulfato sódico decahidratado, se agitó durante 5 minutos, se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. La fase orgánica se recogió para producir 180 mg de un aceite marrón con un rendimiento de 95 %. LC-MS (APCI): $m/z = 528$ ($M+1$)⁺.

30 Etapas 9 Síntesis del Compuesto 27.

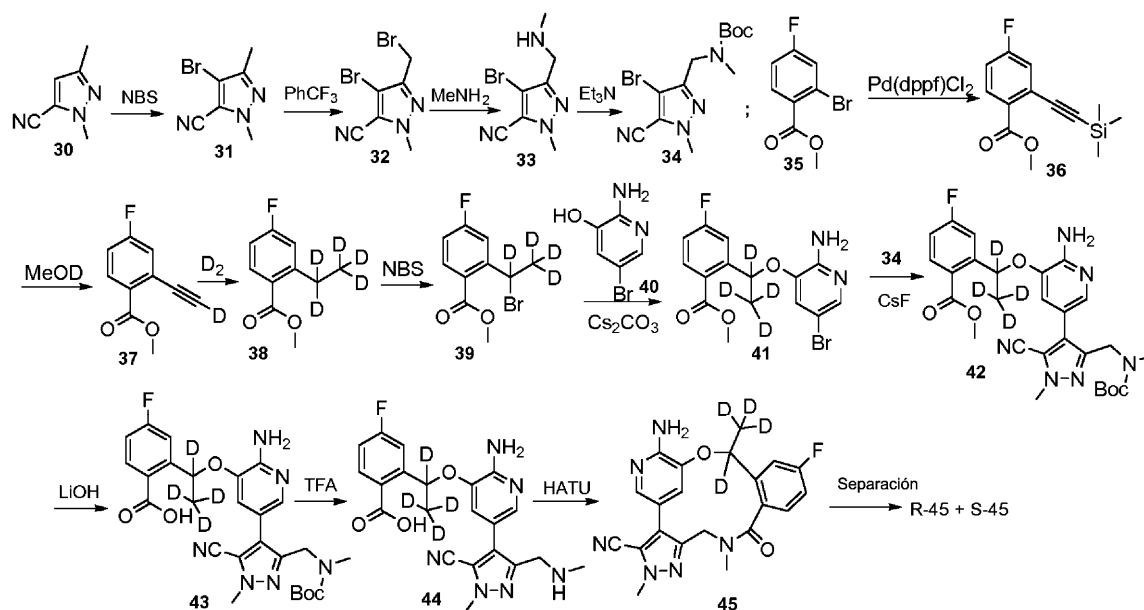
En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 15 (180 mg, 0,34 mmol), MeOH (2 ml) y HCl en 1,4 dioxano (2 ml, 3,32 mmol) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo de una sola boca y se calentó a 40 °C. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en columna para dar 80 mg de un producto aceitoso amarillo con un rendimiento de 53 %. LC-MS (APCI): $m/z = 428,2$ ($M+1$)⁺.

40 Etapas 10 Síntesis del Compuesto 28.

Se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 97 mg, 0,25 mmol) y DMF seco (2 ml) secuencialmente a un matraz de fondo redondo de una sola boca, y se enfrió a 0 °C. Después, una solución mezclada del compuesto 16 (80 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 234 mg, 1,4 mmol) en DMF (1 ml) y THF (0,1 ml) se añadieron lentamente gota a gota al matraz de fondo redondo anterior a 0 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Después de agregar agua y acetato de etilo para inactivar la reacción, la fase orgánica se separó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 20 mg de un compuesto sólido blanco 28. El compuesto racemato 28 (20 mg) se separó por supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para dar los productos diana R-29 y S-29, 6 mg de cada uno. LC-MS (APCI): $m/z = 410$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,75 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,33 (q, J=1,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,72 (d, J=1,8 Hz, 3H).

50 Ejemplo 4 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 45.

55



Etapa 1 Síntesis del Compuesto 31.

- 5 Se añadió N-bromosuccinimida (NBS, 6,4 g, 36 mmol) a una solución del compuesto 30 (3,6 g, 30 mmol) en acetonitrilo y se agitó a 90 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 5,5 g de un compuesto sólido blanco 31 con un rendimiento de 91,6 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 3,99 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

10 Etapa 2 Síntesis del Compuesto 32.

- El compuesto 31 (5,5 g, 27,5 mmol) se disolvió en 60 ml de trifluorotolueno seco en una atmósfera de nitrógeno. Después de calentar a 45 °C, se añadieron sucesivamente NBS (6,85 g, 38,5 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 200 mg). Después de calentar a 85 °C durante 1 hora, se añadió nuevamente 150 mg de AIBNN y se hizo reaccionar durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 5,2 g del compuesto del título 32 con un rendimiento de 67,8 %.

Etapa 3 Síntesis del Compuesto 34.

- 20 El compuesto 32 (5,2 g, 18,65 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar la solución a 0 °C, se añadió una solución de MeNH₂ en tetrahidrofurano (2 M, 40 ml, 80 mmol) gota a gota para reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó. Se añadieron sucesivamente 40 ml de diclorometano y, después trietilamina (TEA, 3,77 g, 37,2 mmol). Tras enfriar a 0 °C, se añadió Boc₂O (5,28 g, 24,18 mmol) y la reacción continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de añadir 10 ml de agua y extraer con diclorometano, la fase orgánica se separó y se purificó en columna para obtener un total de 5,0 g del compuesto del título 34 como un aceite incoloro con un rendimiento de 81,7 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 4,45 (d, J=13,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4 Síntesis del Compuesto 36.

- 30 En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto 35 (5 g, 21,46 mmol), PdCl₂ (PPh₃)₂ (452 mg, 0,64 mmol), y CuI (41 mg, 0,21 mmol) en 40 ml de trietilamina (tea) se añadió gota a gota a etiniltrimetilsilano (2,52 g, 25,75 mmol) y se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo. Después de la filtración, el filtrado se recogió y purificó en columna para dar un total de 5,3 g del compuesto del título 36 con un rendimiento de 97 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 7,97-7,90 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

Etapa 5 Síntesis del Compuesto 37.

- 40 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato potásico (2,94 g, 21,2 mmol) a una solución del compuesto 36 (5,3 g, 21,2 mmol) en MeOD/CDCl₃ (1/1, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 3,4 g del compuesto del título 37 con un rendimiento de 89,6 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 8,01-7,98 (m, 1H), 7,32 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

45

Etapa 6 Síntesis del Compuesto 38.

5 Bajo una atmósfera de deuterio, se añadieron 31 mg de Pd/C a una solución del compuesto 37 (310 mg, 1,73 mmol) en 10 ml de acetato de etilo, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se recogió y purificó en columna para obtener un total de 300 mg del compuesto del título 38 con un rendimiento de 96,7 %.

Etapa 7 Síntesis del Compuesto 39.

10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (126 mg, 0,77 mmol) a una solución del compuesto 38 (4,8 g, 25,67 mmol) y NBS (5,0 g, 28,24 mmol), se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener un total de 6,3 g del compuesto del título 39 con un rendimiento de 84,2 %.

15 Etapa 8 Síntesis del Compuesto 41.

20 En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 40 (2,37 g, 12,63 mmol) se añadió a una solución del compuesto 39 (3,5 g, 13,25 mmol) y carbonato de cesio (4,94 g, 15,12 mmol) en 40 ml de acetonitrilo, se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 2,9 g del compuesto del Título 41 con un rendimiento de 61,7 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8,08-8,04 (m, 1H), 7,66 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 9 Síntesis del Compuesto 42.

25 En una atmósfera de nitrógeno, compuesto 41 (2,3 g, 6,1 mmol), compuesto 34 (2 g, 6,1 mmol), bis-pinacol diboro (2,32 g, 9,2 mmol), CsF (4,87 g, 32 mmol) y 60 ml de MeOH/H₂O (9:1) se añadió a un matraz de fondo redondo. Una solución de Pd(OAc)₂ (0,14 g, 0,61 mmol) y cataCXium (0,44 g, 1,2 mmol) en tolueno (6 ml) se añadieron con agitación a 60 °C. La mezcla se calentó a reflujo, y se añadió una solución adicional de Pd(OAc)₂ (0,07 g, 0,31 mmol) y cataCXium (0,22 g, 0,6 mmol) en tolueno (6 ml) y se agitó a 60 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se filtró. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 2,1 g del compuesto del título 42 con un rendimiento de 63,5 %. LC-MS (APCI): m/z = 543,2 (M+1)⁺.

Etapa 10 Síntesis del Compuesto 43.

35 Una solución de LiOH·H₂O (1,6 g, 38 mmol) en 20 ml de agua se añadió a una solución del compuesto 42 (2,1 g, 3,87 mmol) en THF, se calentó a 45 °C y se hizo reaccionar durante la noche. La fase orgánica se eliminó y se añadió ácido cítrico sólido para ajustar el pH del residuo a 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener un total de 1,2 g del compuesto del título 43 con un rendimiento de 58,7 %. LC-MS (APCI): m/z = 529,3 (M+1)⁺.

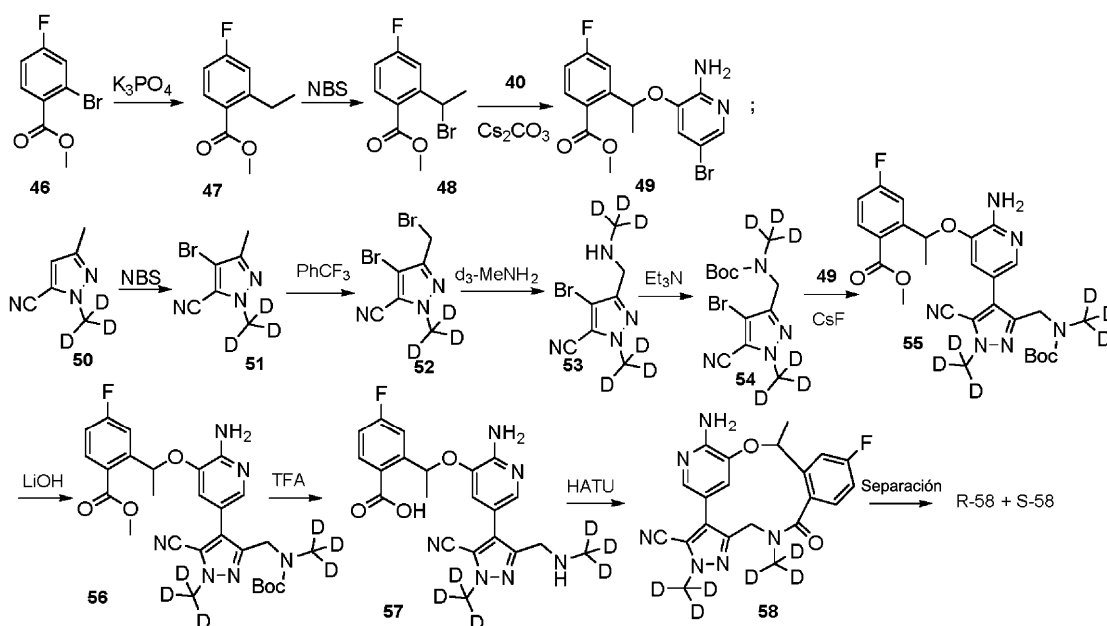
Etapa 11 Síntesis del Compuesto 44.

45 A una solución del compuesto 43 (1,2 g, 2,27 mmol) en 20 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoacético (TFA, 4 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. La eliminación del disolvente después del secado dio el compuesto 44 que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): m/z = 429,2 (M+1)⁺.

Etapa 12 Síntesis del Compuesto 45

50 Un matraz de fondo redondo que contiene hexafluorofosfato de 2-(7-oxibenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 601 mg, 1,58 mmol) se rellenó con nitrógeno, se añadieron 12 ml de DMF anhidra, y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del compuesto 44 (0,97 g, 2,27 mmol) y N,N diisopropiletilamina (DIPEA, 3,0 g, 22,7 mmol) en 6 ml de DMF, y se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Se añadieron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 430 mg del compuesto del título 45 con un rendimiento de 46,2 %. El compuesto racemato 45 (20 mg) se separó mediante supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para obtener los productos diana R-45 y S-45. LC-MS (APCI): m/z = 411,1 (M+1)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,84 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).

60 Ejemplo 5 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 58.



Etapa 1 Síntesis del Compuesto 47.

- 5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del compuesto 46 (11 g, 47,30 mmol) en 210 ml de tolueno a 12 ml de agua, K_3PO_4 (20 g, 94,59 mmol) y ácido etilborónico (7 g, 94,59 mmol), seguido de la adición de $Pd(OAc)_2$ (149 mg, 0,66 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C, se dejó reaccionar durante 3 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo, y la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener un total de 8,3 g del compuesto del título 47 con un rendimiento de 96,6 %.

Etapa 2 Síntesis del Compuesto 48.

- 15 En una atmósfera de nitrógeno, NBS (8,93 g, 50,16 mmol) y AIBN (224 mg, 1,37 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del compuesto 47 (8,3 g, 45,60 mmol) en 40 ml de CCl_4 , se calentó a 80 °C y se dejó reaccionar durante 2 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con diclorometano. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 8,84 g del compuesto del título 48 con un rendimiento de 74,5 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 7,89-7,85 (m, 1H), 7,46 (dd, $J=9,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,33 6,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,97 (d, $J=12,0$ Hz, 3H).

Etapa 3 Síntesis del Compuesto 49.

- 20 En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 40 (5,81 g, 30,91 mmol) se añadió a una solución del compuesto 48 (8,84 g, 34 mmol) y carbonato de cesio (12,09 g, 30,91 mmol) en 100 ml de acetonitrilo, se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con diclorometano y acetato de etilo, y la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener un total de 9,3 g del compuesto del título 49, con un rendimiento de 98,8 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 8,08-8,04 (m, 1H), 7,66 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,75 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 4,78 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,04 (d, $J=12,0$ Hz, 3H).

Etapa 4 Síntesis del Compuesto 51.

- 30 La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 1, excepto que el compuesto 50 se usa en lugar del compuesto 30 para obtener 5,5 g del compuesto del título 51 con un rendimiento de 91,6 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 2,27 (s, 3H).

Etapa 5 Síntesis del Compuesto 52.

- 35 La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 2, excepto que el compuesto 51 se usa en lugar del compuesto 31, para obtener un total de 5,2 g del compuesto del título 52, con un rendimiento de 67,8 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 4,05 (s, 2H).

Etapa 6 Síntesis del Compuesto 54.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 3, excepto que el compuesto 52 se usa en lugar del compuesto 32, y se usa d3-MeNH₂ en lugar de MeNH₂, para obtener un total de 0,8 g del compuesto del título 54 con un rendimiento de 68,7 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 4,45 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

5 Etapa 7 Síntesis del Compuesto 55.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 9, excepto que el compuesto 54 se usa en lugar del compuesto 34 y el compuesto 49 se usa en lugar del compuesto 41, para obtener un total de 2,1 g del compuesto del título 55 con un rendimiento de 63,5 %. LC-MS (APCI): m/z = 545,3 (M+1)⁺.

10

Etapa 8 Síntesis del Compuesto 56.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 10, excepto que el compuesto 55 se usa en lugar del compuesto 42, para obtener un total de 1,2 g del compuesto del título 56 con un rendimiento de 58,7 %. LC-MS (APCI): m/z = 531,3 (M+1)⁺.

15

Etapa 9 Síntesis del Compuesto 57.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 11, excepto que el compuesto 56 se usa en lugar del compuesto 43, para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): m/z = 431,2 (M+1)⁺.

20

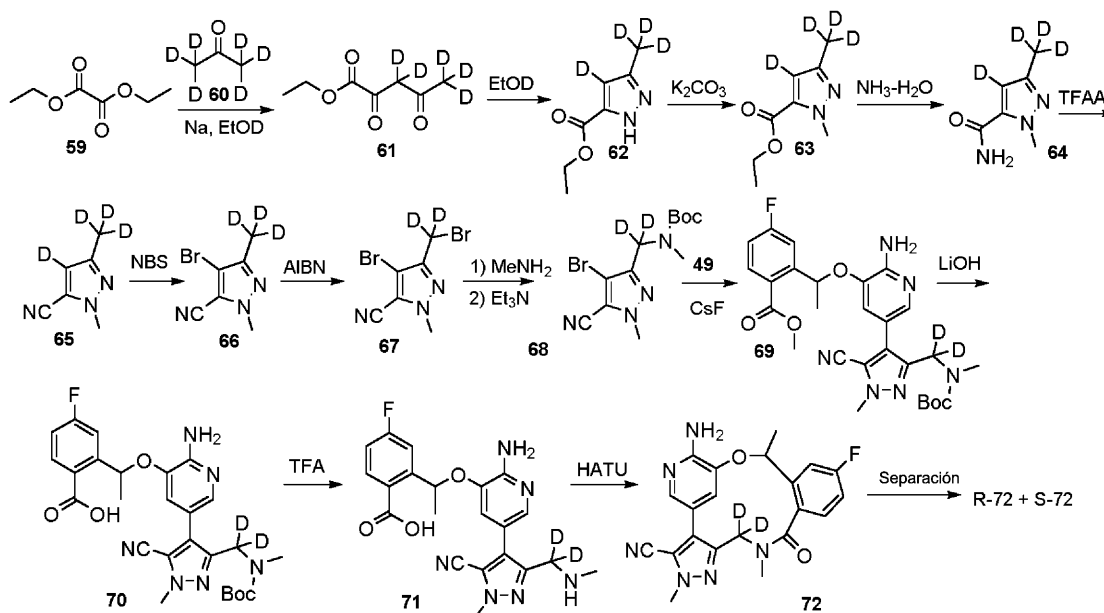
Etapa 10 Síntesis del Compuesto 58.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 12, excepto que el compuesto 57 se usa en lugar del compuesto 44, para obtener un total de 450 mg del compuesto del título 58 con un rendimiento de 48,1 %. El compuesto racemato 58 (20 mg) se separó mediante supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para obtener los productos diana R-58 y S-58. LC-MS (APCI): m/z = 411,1 (M+1)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,84 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,47-4,34 (m, 2H), 1,78 (d, J=6,4 Hz, 3H).

25

30

Ejemplo 6 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 72.



35

Etapa 1 Síntesis del Compuesto 61.

En una atmósfera de nitrógeno, 40 ml de EtOD y Na (2,76 de g, 120 mmol de) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo seco al 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se enfrió a 0 °C. Se añadió acetona deuterada (compuesto 60, 7,7 g, 120 mmol) y oxalato de dietilo (14,6 g, 100 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de 30 ml de D₂O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener un total de 12 g del compuesto del título 61 con un rendimiento de 73,6 %. LC-MS (ESI): m/z = 164,1 (M+1)⁺.

40

Etapa 2 Síntesis del Compuesto 62.

En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución del compuesto 61 (11 g, 67,4 mmol) en 60 ml de CH₃COOD a 0 °C. NH₂NH₂-H₂O (98 %, 3,2 g, 64 mmol) en 10 ml de EtOD se añadió gota a gota a esa temperatura, se agitó durante 20 minutos y, después, se calentó a 85 °C durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó en columna para dar un total de 10 g del compuesto del título 62 con un rendimiento de 95,1 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 7,24 (br s, 1H), 4,39 (q, J=8,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J=8,0 Hz, 3H).

Etapa 3 Síntesis del Compuesto 63.

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (17,9 g, 96,1 mmol) y carbonato potásico (17,7 g, 128,2 mmol) a una solución del compuesto 62 (10 g, 64,1 mmol) en 150 ml de acetonitrilo y se calentó a 50° durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró. El filtrado se recogió y purificó en columna para obtener 9 g del compuesto del Título 63 con un rendimiento de 81,5 %. LC-MS (APCI): m/z = 173,1 (M+1)⁺.

Etapa 4 Síntesis del Compuesto 64.

El compuesto 63 (9 g, 52,3 mmol) y 100 ml de amoníaco acuoso se añadieron sucesivamente a un tubo de reacción sellado, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con diclorometano. La torta del filtro se disolvió en una fase orgánica, se secó, se recogió, y se purificó en columna. Se obtuvo un total de 5 g del compuesto del título 64 con un rendimiento de 66,8 %. LC-MS (APCI): m/z = 144,1 (M+1)⁺.

Etapa 5 Síntesis del Compuesto 65.

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 64 (4,8 g, 34,5 mmol), 78 ml de diclorometano y DIPEA (22,8 ml, 138 mmol) se añadieron sucesivamente a un matraz de fondo redondo, y se enfrió hasta -10 °C. Una solución de anhídrido trifluoroacético (TFAA, 5,28 ml, 37,98 mmol) en 12 ml de diclorometano se añadió lentamente gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1 hora después de completar la adición. Cuando la solución de reacción volvió a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se recogió y purificó en columna para obtener 3,6 g del compuesto del título 65 con un rendimiento de 87,5 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 3,98 (s, 3H).

Etapa 6 Síntesis del Compuesto 66.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 1, excepto que el compuesto 65 se usa en lugar del compuesto 30, para obtener 5,5 g del compuesto del título 66 con un rendimiento de 91,6 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 3,99 (s, 3H).

Etapa 7 Síntesis del Compuesto 67.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 2, excepto que el compuesto 66 se usa en lugar del compuesto 31, para obtener un total de 3,2 g del compuesto del Título 67 con un rendimiento de 41,5 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 4,05 (s, 3H).

Etapa 8 Síntesis del Compuesto 68.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 3, excepto que el compuesto 67 se usa en lugar del compuesto 32, para obtener 2,6 g del compuesto del título 68 con un rendimiento de 68,7 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(δ/ppm) 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, J=15,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 9 Síntesis del Compuesto 69.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 9, excepto que el compuesto 68 se usa en lugar del compuesto 34 y el compuesto 49 se usa en lugar del compuesto 41, para obtener 2,1 g del compuesto del título 69 con un rendimiento de 63,5 %. LC-MS (APCI): m/z = 541,2 (M+1)⁺.

Etapa 10 Síntesis del Compuesto 70.

El paso experimental específico es el mismo que en el ejemplo 4, Etapa 10, excepto que el compuesto 69 se usa en lugar del compuesto 42, para obtener un total de 1,2 g del compuesto del título 70 con un rendimiento de 58,7 %. LC-MS (APCI): m/z = 527,2 (M+1)⁺.

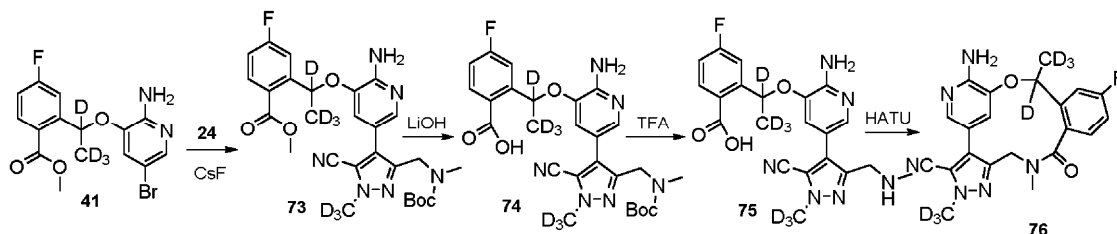
Etapa 11 Síntesis del Compuesto 71.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 11, excepto que el compuesto 56 se usa en lugar del compuesto 43, para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): $m/z=427,2$ ($M+1$)⁺.

5 Etapa 12 Síntesis del Compuesto 72.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 12, excepto que el compuesto 57 se usa en lugar del compuesto 44, para obtener 450 mg del compuesto del título 72 con un rendimiento de 48,1 %. El compuesto racemato 72 (20 mg) se separó por supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para dar los productos diana R-72 y S-72. LC-MS (APCI): $m/z = 408,1$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,84 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15 Ejemplo 7 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 76.



Etapa 1 Síntesis del Compuesto 73.

20 La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 9, excepto que el compuesto 24 se usa en lugar del compuesto 34, para obtener 2,1 g del compuesto del título 73 con un rendimiento de 63,5 %. LC-MS (APCI): $m/z = 546,3$ ($M+1$)⁺.

25 Etapa 2 Síntesis del Compuesto 74.

El paso experimental específico es el mismo que en el ejemplo 4, Etapa 10, excepto que el compuesto 73 se usa en lugar del compuesto 42, para obtener un total de 1,2 g del compuesto del título 74 con un rendimiento de 58,7 %. LC-MS (APCI): $m/z = 532,3$ ($M+1$)⁺.

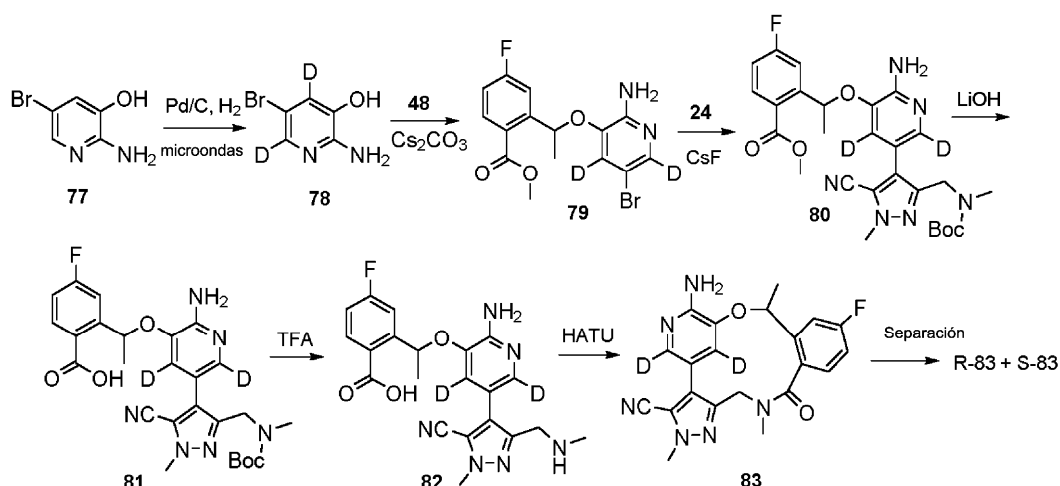
30 Etapa 3 Síntesis del Compuesto 75.

La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 11, excepto que el compuesto 74 se usa en lugar del compuesto 43, para obtener el compuesto del título que se usa directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): $m/z = 432,2$ ($M+1$)⁺.

35 Etapa 4 Síntesis del Compuesto 76.

El paso experimental específico es el mismo que en el ejemplo 4, etapa 12, excepto que el compuesto 75 se usa en lugar del compuesto 44, para obtener 430 mg del compuesto del título 76 con un rendimiento de 46,2 %. El compuesto racemato 76 (20 mg) se separó mediante una supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para dar los productos diana R-76 y S-76. LC-MS (APCI): $m/z = 414,6$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,84 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).

45 Ejemplo 8 Preparación del compuesto macrocíclico sustituido 83.



Etapas 1 Síntesis del Compuesto 78.

- 5 Se añadieron 200 mg de Pd/C a una solución del compuesto 77 (2,0 g, 10,64 mmol) en agua deuterada (15 ml), se burbujeó con hidrógeno durante 5 minutos y a continuación se sometió a microondas a 180 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 30 ml de metanol. Después de la filtración, el filtrado se recogió y secó para obtener 1,85 g del compuesto del título 78 con un rendimiento de 91,5 %. LC-MS (APCI): $m/z = 191,0$ ($M+1$)⁺.

10 Etapa 2 Síntesis del Compuesto 79.

- En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron carbonato de cesio (4,22 g, 13 mmol) y compuesto 48 (2,61 g, 10 mmol) sucesivamente a una solución del compuesto 78 (1,85 g, 10 mmol) en 30 ml de acetonitrilo, se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 2 minutos. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con diclorometano y acetato de etilo, se recogió y se purificó por filtración para obtener 2,15 g del compuesto del título 79 con un rendimiento de 61,3 %. LC-MS (APCI): $m/z = 371,1$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8,06 (dd, J=9,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=10 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,65 (d, J=6,4 Hz, 3H).

20 Etapa 3 Síntesis del Compuesto 80.

- La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 9, excepto que el compuesto 24 se usa en lugar del compuesto 34 y el compuesto 79 se usa en lugar del compuesto 41, para obtener 2,1 g del compuesto del título 73 con un rendimiento de 63,5 %. LC-MS (APCI): $m/z = 541,2$ ($M+1$)⁺.

25 Etapa 4 Síntesis del Compuesto 81.

- La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, Etapa 10, excepto que el compuesto 80 se usa en lugar del compuesto 42, para obtener un total de 1,2 g del compuesto del título 81 con un rendimiento de 58,7 %. LC-MS (APCI): $m/z = 527,3$ ($M+1$)⁺.

30 Etapa 5 Síntesis del Compuesto 82.

- La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 11, excepto que el compuesto 81 se usa en lugar del compuesto 43, para obtener el compuesto del título que se usa directamente en la siguiente etapa. LC-MS (APCI): $m/z=427,2$ ($M+1$)⁺.

Etapa 6 Síntesis del Compuesto 83.

- La etapa experimental específica es la misma que la del ejemplo 4, etapa 12, excepto que el compuesto 82 se usa en lugar del compuesto 44, para obtener 430 mg del compuesto del título 83 con un rendimiento de 46,2 %. El compuesto racemato 83 (20 mg) se separó por supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos - SFC) quiral para dar los productos diana R-83 y S-83. LC-MS (APCI): $m/z = 409,2$ ($M+1$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,78 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Evaluación biológica del compuesto.

Ensayo de inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK.

La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK puede demostrarse utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, en un método, los compuestos pueden analizarse para determinar su capacidad para inhibir la actividad cinasa de ALK expresada en baculovirus usando una modificación del protocolo ELISA notificado para trkA en Angeles, T.S. y col., Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55, que se ha incorporado como referencia en la presente memoria. La fosforilación del sustrato, fosfolipasa C gamma (PLC- γ) generado como una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) como se describe en Rotin, D. y col., EMBO J. 1992, 11, 559-567, se puede detectar con anticuerpo contra fosfotirosina marcado con europio, y se midió mediante time-resolved fluorescence (fluorescencia resuelta en el tiempo - TRF). En este ensayo, la placa de 96 pocillos se recubrió con 100 μ l/pocillo de sustrato 10 μ g/ml (fosfolipasa C- γ en solución tris-buffered saline (salina tamponada con tris - TBS). La mezcla de ensayo (volumen total = 100 μ l/pocillo) que consiste en HEPES 20 mM (pH 7,2, 1 μ MATP (nivel K_m), $MnCl_2$ 5 mM, BSA al 0,1 %, DMSO al 2,5 % y varias concentraciones del compuesto de ensayo se añadió a continuación a la placa de ensayo. La reacción se inicia tras la adición de la enzima (30 ng/ml de ALK) y se dejó continuar a 37 °C durante 15 segundos. La detección del producto fosforilado se puede llevar a cabo mediante la adición de 100 μ l/pocillo de anticuerpo PT66 marcado con Eu-N1 o anticuerpo (Perkin Elmer n.° AD0041). La incubación a 37 °C durante una hora, seguido por la adición de 100 μ l de solución potenciadora (por ejemplo, Wallac n.° 1244-10). La placa se agitó suavemente y después de treinta minutos, se puede medir la fluorescencia de la solución resultante (por ejemplo, utilizando un lector de placas multietiqueta Vision 2100 de Perkin Elmer).

Después, se puede realizar el análisis de datos. Los valores CI_{50} se pueden calcular representando gráficamente el porcentaje de inhibición frente al $\log_{10}$ de la concentración del compuesto. Los resultados de la intubación de cinasa de los ejemplos se muestran en la Tabla 1, en donde A denota $CI_{50} \leq 1$ nM, B denota CI_{50} de 1-10 nM, C denota CI_{50} de 10-100 nM, y D denota $CI_{50} \geq 100$ nM.

Tabla 1. Comparación de la inhibición de la cinasa

Compuesto n.°	ALK WT CI_{50} (nM)	ALK L1196M CI_{50} (nM)
Compuesto 18	A	B
Compuesto 28	A	C
Compuesto 45	A	C
Compuesto 58	A	C
Compuesto 72	A	C
Compuesto 76	A	C
Compuesto 83	A	C
PF-06463922	A	C
Crizotinib	B	C

Como se muestra en la Tabla 1, en comparación con el inhibidor de ALK crizotinib ya existente y PF-06463922, el compuesto descrito en la presente memoria mostró una excelente actividad inhibidora contra el mutante L1196M de ALK (CI_{50} menor de 10 nM), lo que indica que el compuesto descrito en la presente memoria tiene una fuerte capacidad inhibidora de la anaplastic lymphoma kinase (cinasa del linfoma anaplásico - ALK).

Experimentos de citotoxicidad.

El efecto inhibidor del compuesto descrito en la presente memoria sobre células tumorales se examinó por un método de sal de tetrazolio (MTS) (Mosman. J. Immunol. Methods. 65: 55-63, 1983). La línea celular que se puede usar en el ensayo es Ba/F3, una línea celular de prolifocitos B de murino que se ha transfectado de manera estable con el vector de expresión pCneoTM (Promega Corp., Madison Wi) que codifica NPM-ALK y después se seleccionaron las células resistentes a G418. La actividad inhibidora de los compuestos de Fórmula I puede determinarse del siguiente modo: Las células BaF3-NPM-ALK (15000/pocillo en una placa de microtitulación) se transfirieron a una placa de microtitulación de 96 pocillos. Después, los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO) se añadieron en una serie de concentraciones (diluciones en serie) con una concentración final de DMSO que no supera el 1 % (v/v). Tras la adición, las placas se incubaron durante dos días, durante los cuales los cultivos de control que no contenían el compuesto de ensayo permitieron dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se puede medir con la tinción YoproTM (T Idziorek y col., J. Immunol. Methods 1995, 185, 249-258). Se añadieron 25 μ l de tampón de lisis (que consiste en citrato sódico 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, NP40 al 0,4 %, EDTA 20 mM, y 20 mM) a cada pocillo. La lisis celular se completó a temperatura ambiente en un plazo de 60 minutos y la cantidad de Yopro unida al ADN se determinó por medición usando, por ejemplo, un lector de 96 pocillos CytoFluor II (Applied Biosystems). La CI_{50} puede determinarse mediante un sistema asistido por ordenador con la siguiente fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS \text{ del ensayo} - ABS \text{ inicial}) / (ABS \text{ control} - ABS \text{ inicial})] \times 100$$

en donde se ABS es absorción. Los valores de la CI_{50} proporcionados en estos experimentos fueron las siguientes concentraciones del compuesto de ensayo de interés, que da como resultado un número de células 50 % menor que el obtenido usando un control (sin el uso de inhibidores).

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2, en donde A denota $CI_{50} \leq 1$ nM, B denota CI_{50} de 1-100 nM, y C denota $CI_{50} \geq 100$ nM.

5 Tabla 2 Comparación de citotoxicidad

Compuesto n.º	ALK WT CI_{50} (nM)	ALK L1196M CI_{50} (nM)
Compuesto 18	A	B
Compuesto 28	A	B
Compuesto 45	A	B
Compuesto 58	A	B
Compuesto 72	A	B
Compuesto 76	A	B
Compuesto 83	A	B
PF-06463922	A	B
Crizotinib	B	C

Como se muestra en la Tabla 2, en comparación con el inhibidor de ALK crizotinib ya existente, los compuestos descritos en la presente memoria exhiben una excelente actividad anticancerosa que inhibe el crecimiento de las células cancerosas que expresan el mutante de ALK L1196M.

Experimento metabólico en micropartículas del hígado.

Experimentos en microsomas: Microsomas de hígado humano: 0,5 mg/ml, Xenotech; Microsomas de hígado de rata: 0,5 mg/ml, Xenotech; Coenzima (NADPH/NADH): 1 mM, Sigma Life Science; Cloruro de magnesio: 5 mM, tampón fosfato 100 mM (pH 7,4).

Preparación de solución madre: El polvo del compuesto de ejemplo 2-8 se pesó con exactitud y se disolvió en DMSO a 5 mM.

Preparación de tampón fosfato (100 mM, pH 7,4): Un dihidrogenofosfato potásico 0,5 M preformulado (150 ml) se mezcló con fosfato de potasio dibásico 0,5 mM (700 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 7,4 con solución de fosfato de potasio dibásico 0,5 M. La mezcla se diluyó 5 veces con agua ultrapura antes del uso, y se añadió cloruro de magnesio para obtener un tampón fosfato (100 mM) que contenía fosfato potásico 100 mM, cloruro de magnesio 3,3 mM, pH 7,4.

Se preparó una solución del sistema de regeneración de NADPH (que contenía NADP 6,5 mM, G-6-P 16,5 mM, G-6-PD, 3 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 mM) y se puso sobre hielo húmedo antes del uso.

Preparación de solución de terminación: solución de acetonitrilo que contiene 50 ng/ml de clorhidrato de propranolol y 200 ng/ml de tolbutamida (patrón interno). 25057,5 µl de tampón fosfato (pH 7,4) se tomaron en un tubo de centrifuga de 50 ml, al que se añadieron 812,5 µl de microsomas de hígado humano y se mezclaron para obtener una solución de dilución de hígado de microsomas de hígado humano con una concentración de proteínas de 0,625 mg/ml. 25057,5 µl de tampón fosfato (pH 7,4) se tomaron en un tubo de centrifuga de 50 ml, al que se añadieron 812,5 µl de microsomas de hígado de rata SD y se mezclaron para obtener una solución de dilución de hígado de microsomas de hígado humano con una concentración de proteínas de 0,625 mg/ml.

Incubación de la muestras: La solución madre del compuesto respectivo se diluyó, respectivamente, a 0,25 mM con una solución acuosa que contenía 70 % de acetonitrilo y se usó como solución de trabajo, lista para usar. Se añadieron 398 µl de la solución de dilución de microsomas de hígado humano o microsomas de hígado de rata a una placa de 96 pocillos (N=2), respectivamente, y se añadieron 2 µl de solución de trabajo 0,25 mM y se mezcló.

Ensayo de la estabilidad metabólica: Se añadieron 300 µl de solución de terminación previamente enfriada a cada pocillo de una placa de 96 pocillos profundos y se puso sobre hielo como placa de tope. La placa de incubación de 96 pocillos y el sistema de regeneración de NADPH se introdujeron en una caja de baño de agua a 37 °C, se agitaron a 100 rpm y se preincubaron durante 5 min. Se tomaron 80 µl de la solución de incubación de cada pocillo de la placa de incubación y se agregaron a la placa de detención, se mezclaron y se rellenaron con 20 µl de solución del sistema de regeneración NADPH como muestra a 0 min. 80 µl de solución del sistema de regeneración NADPH se añadió a cada pocillo de la placa de incubación para comenzar la reacción e iniciar el recuento. El compuesto correspondiente tenía una concentración de reacción de 1 µM y la concentración de proteína fue de 0,5 mg/ml. Por separado, se tomaron 100 µl de la solución de reacción a tiempos de reacción de 10, 30, y 90 min, respectivamente, se añadieron a la placa de detención y se sometió a vortización durante 3 minutos para terminar la reacción. La placa de detención se centrifugó a 5000 xg a 4 °C durante 4 min. Se añadieron 100 µl del sobrenadante a una placa de 96 pocillos a la que previamente se habían añadido 100 µl de agua destilada, se mezclaron y se analizaron mediante LC-MS/MS.

Análisis de datos: Las áreas de pico del compuesto correspondiente y el patrón interno se detectaron por medio del sistema LC-MS/MS, y se calculó la relación del área de pico del compuesto con respecto al patrón interno. La pendiente se midió representando el logaritmo natural del porcentaje de compuesto restante en función del tiempo, y $t_{1/2}$ y CL_{int} se calculó según la fórmula siguiente, donde V/M es igual a 1/concentración de proteína.

$$t_{1/2} = -\frac{0,693}{\text{Pendiente}}, \quad CL_{int} = \frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

Los compuestos descritos en la presente memoria se analizaron según el procedimiento anterior y los resultados se muestran en la Tabla 3.

El compuesto descrito en la presente memoria se analizó según el procedimiento anterior y los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Evaluación del metabolismo en microsomas hepáticos

N.º	Experimentos en microsomas hepáticos humanos		Experimentos en microsomas hepáticos de rata	
	$t_{1/2}(\text{min})$	$CL_{int} (\mu\text{l/min/mg})$	$t_{1/2}(\text{min})$	$CL_{int} (\mu\text{l/min/mg})$
Compuesto 18	>145	<9,6	>145	<9,6
Compuesto 28	142,6	9,7	>145	<9,6
Compuesto 45	>145	<9,6	>145	<9,6
Compuesto 58	>145	<9,6	>145	<9,6
Compuesto 72	>145	<9,6	>145	<9,6
Compuesto 76	>145	<9,6	>145	<9,6
Compuesto 83	>145	<9,6	>145	<9,6
PF-06463922	117,1	11,8	>145	<9,6

Los resultados experimentales muestran que, en comparación con el existente PF-06463922, el compuesto descrito en la presente memoria presenta una excelente estabilidad metabólica en experimentos tanto en de microsomas hepáticos humanos como en microsomas hepáticos de rata.

Experimento de farmacocinética en ratas.

Objetivo Experimental: después de la administración de PF-06463922 o compuestos ilustrativos a ratas, se investigó el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la descripción.

Animales experimentales:

Especies y cepas: Calidad de la rata SD: calidad SPF

Sexo y cantidad: macho, 6

Intervalo de peso: 180 a 220 g (el intervalo de peso actual era de 187 a 197 g)

Fuente: shanghai sippr bk laboratory animals ltd.

Procedimiento experimental:

Antes de recoger las muestras de sangre, se añadió previamente 20 μl de solución de fluoruro de sodio 2 M (inhibidor de esterasa) a un tubo anticoagulante de EDTA-K2 disódico, se secó en un horno de 80 °C, y se introdujo en un refrigerador a 4 °C.

Las ratas (macho, que pesaban de 187 a 197 g) se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, y se dejaron en ayuno durante la noche en la tarde antes del experimento, pero se les permitió beber agua libremente. Se proporcionó alimento 4 horas después de la administración. El grupo A recibió 3 mg/kg de PF-06463922, y el grupo B recibió 3 mg/kg del Compuesto de ejemplo. Se extrajeron aproximadamente 100-200 μl de sangre de la vena orbital de las

ratas a 15 min, 30 min, 1, 2, 3, 5, 8 y 10 h después de la administración, se introdujeron en un tubo Eppendorf de 0,5 ml con anticoagulante EDTA-K2 y se mezclaron inmediatamente. Después de la coagulación, el tubo se invirtió suavemente 5-6 veces lo más rápido posible. Después de extraer la sangre, se puso sobre una caja de hielo y, después de 30 min, la muestra de sangre se centrifugó durante 10 min a 4000 rpm y 4° para separar el plasma. Inmediatamente tras la recogida de todos los plasmas, se almacenaron a -20 °C. La concentración del fármaco en plasma en cada punto temporal se determinó después de la recogida de muestras en todos los puntos temporales.

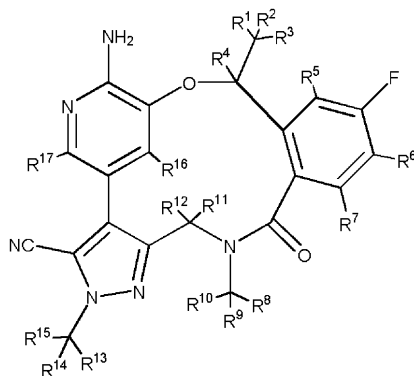
Basándose en los datos de la concentración promedio del fármaco en plasma-tiempo después de la administración obtenida como se ha descrito anteriormente, los parámetros relacionados con la farmacocinética de ratas SD macho después de p. ej. la administración de PF-06463922 (3 mg/kg) y el compuesto del título (3 mg/kg) se calcularon mediante el software Winnonin según la teoría del momento estadístico no compartimentado.

Los experimentos mostraron que, en comparación con PF-06463922, el compuesto descrito en la presente memoria tiene mejor actividad y tiene excelentes propiedades farmacocinéticas y, por lo tanto, es más adecuado como compuesto para inhibir la cinasa del linfoma anaplásico, y es además adecuado para preparar un medicamento para tratar el cáncer.

Debe entenderse que estos ejemplos solo tienen el fin de ilustrar la presente descripción y no pretenden limitar el alcance descrito en la presente memoria. Los métodos experimentales que no especifican condiciones específicas en los ejemplos se basan generalmente en condiciones convencionales o en condiciones recomendadas por el fabricante. Partes y porcentajes son partes en peso y porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario.

REIVINDICACIONES

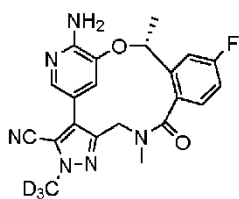
1. Un compuesto macrocíclico sustituido, que es un compuesto macrocíclico representado por la fórmula (I), o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un hidrato o un solvato del mismo,



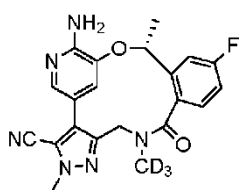
Fórmula (I)

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, o halógeno; con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} sea deuterio.

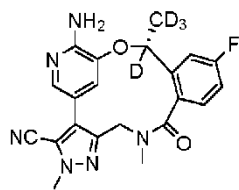
2. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente deuterio o hidrógeno.
3. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^4 es deuterio o hidrógeno.
4. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente deuterio o hidrógeno.
5. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente deuterio o hidrógeno.
6. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente deuterio o hidrógeno.
7. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} son deuterio.
8. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1 o 7, en donde R^8 , R^9 , R^{10} son deuterio.
9. El compuesto macrocíclico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7 a 8, en donde R^4 es deuterio.
10. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1 o 7 a 9, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son deuterio.
11. El compuesto macrocíclico según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



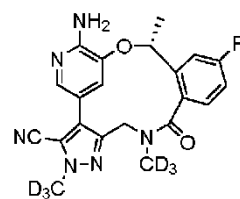
Fórmula (2)



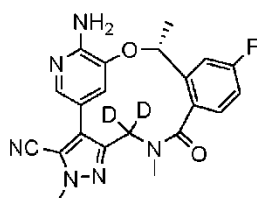
Fórmula (3)



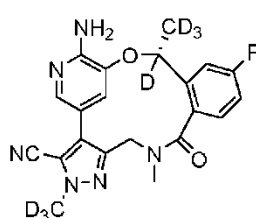
Fórmula (4)



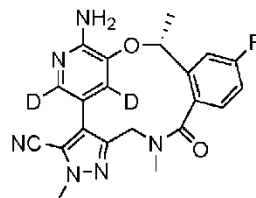
Fórmula (5)



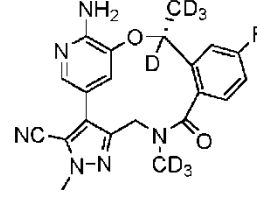
Fórmula (6)



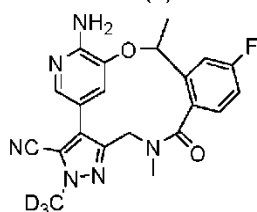
Fórmula (7)



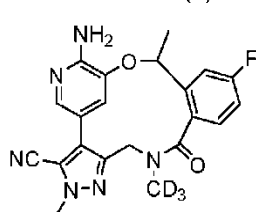
Fórmula (8)



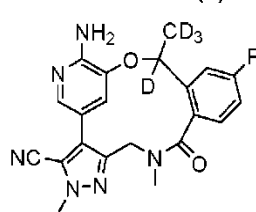
Fórmula (9)



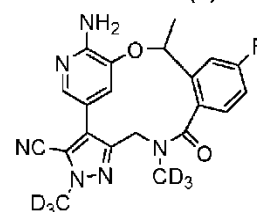
Fórmula (10)



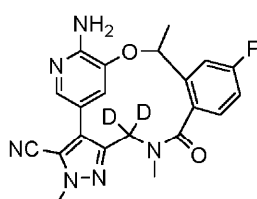
Fórmula (11)



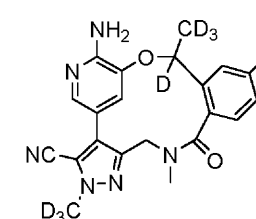
Fórmula (12)



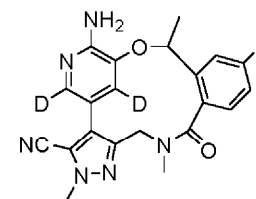
Fórmula (13)



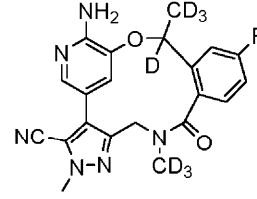
Fórmula (14)



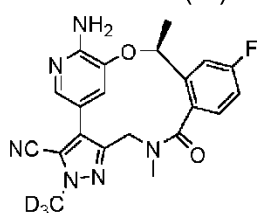
Fórmula (15)



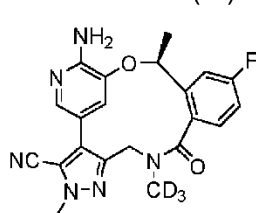
Fórmula (16)



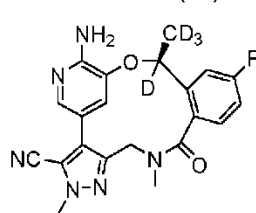
Fórmula (17)



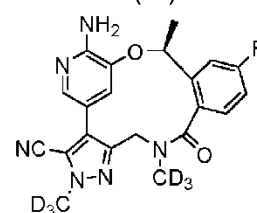
Fórmula (18)



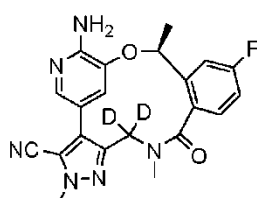
Fórmula (19)



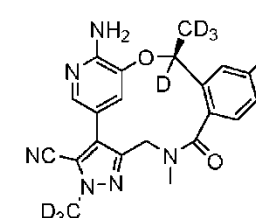
Fórmula (20)



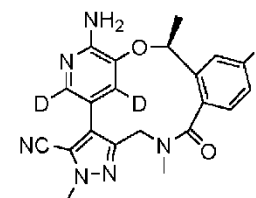
Fórmula (21)



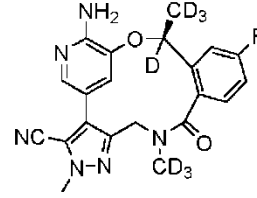
Fórmula (22)



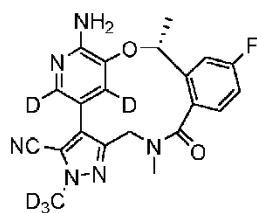
Fórmula (23)



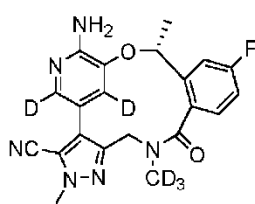
Fórmula (24)



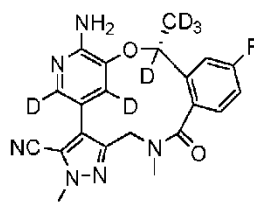
Fórmula (25)



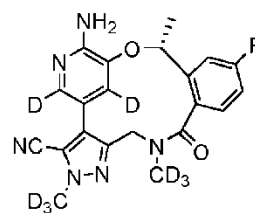
Fórmula (26)



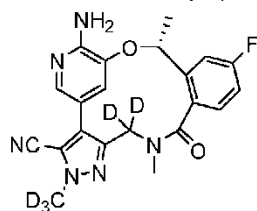
Fórmula (27)



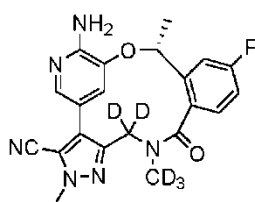
Fórmula (28)



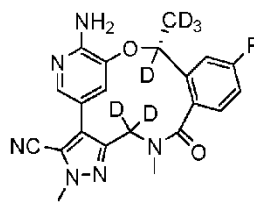
Fórmula (29)



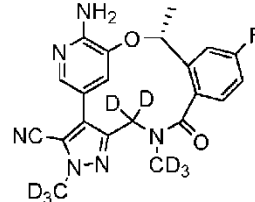
Fórmula (30)



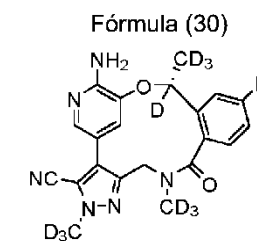
Fórmula (31)



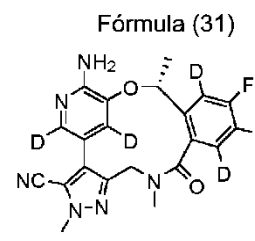
Fórmula (32)



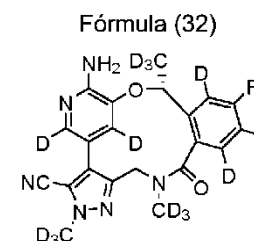
Fórmula (33)



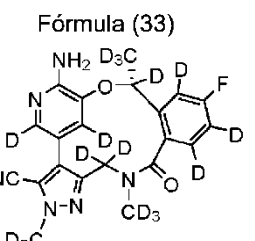
Fórmula (34)



Fórmula (35)



Fórmula (36)



Fórmula (37).

- 5 **12.** Una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto macrocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato, o un estereoisómero.
- 10 **13.** La composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada por que comprende otros fármacos terapéuticos, que son fármacos para el cáncer, enfermedad cardiovascular, inflamación, infección, enfermedad inmunitaria, enfermedad celular proliferativa, enfermedad vírica, enfermedad metabólica, o trasplante de órganos.
- 15 **14.** Un compuesto macrocíclico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo, para usar en la inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico.
- 15.** Un compuesto macrocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo, para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con la mutación ALK.