

Compuesto de Piridona como Inhibidor de C-MET

Campo de la Invención

[0001] La presente invención se refiere a una clase de compuestos de piridona como inhibidor de c-Met, se describe
5 específicamente un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artes anteriores

[0002] La proteína c-Met codificada por el proto-oncogen Met es un receptor tirosina quinasa con alta unión que pertenece
10 al subgrupo RON. Es el único receptor conocido para el factor de dispersión o el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). La proteína c-Met es un heterodímero unido por disulfuro compuesto por una subunidad α de 50 kD y una subunidad β de 145 kD, que se puede dividir en dominio extracelular y dominio
15 intracelular. El dominio extracelular contiene tres dominios estructurales con una funcionalidad diferente: el dominio de unión del ligando N-terminal (región SEMA) que cubre toda la cadena α y parcialmente la cadena β , el dominio de enriquecimiento de cistina con cuatro enlaces disulfuro
20 conservados y el dominio similar a inmunoglobulina. El dominio intracelular también consiste de tres dominios reguladores: dominio yuxtamenbrana con sitio de fosforilación Tyr1003, dominio catalítico tirosina quinasa con sitios de fosforilación

Tyr1234 y Tyr1235 y dominio de unión multifuncional C-terminal con tirosina de unión Tyr1349 y Tyr1356.

[0003] HGF induce la fosforilación de c-Met mediante la unión a su dominio extracelular, y recluta una variedad de factores intersticiales tales como GAB1 (proteína 1 de unión al receptor de factor de crecimiento) y GAB2 (proteína 2 de unión al receptor de factor de crecimiento) en el dominio multifuncional C-terminal, que además atrae moléculas tales como SHP2, PI3K y otras para unirse aquí, por lo tanto, activando las vías RAS/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT, etc., regulando así el crecimiento, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células. La acción anormal de la vía c-Met conduciría a tumorigénesis y metástasis, ya que se encontró una expresión anormal alta de c-Met en varios tumores malignos humanos tales como el cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de pulmón y cáncer de mama. Además, c-Met también se asocia con la resistencia de fármacos tumorales a múltiples inhibidores de quinasa.

[0004] La interacción entre c-Met y varios receptores de membrana (convergencia de señales o crosstalk) constituye un sistema de red complejo. La convergencia de señales o crosstalk entre c-Met y el receptor de adhesión CD44 amplifica la respuesta del péptido señal; la convergencia de señales o crosstalk entre c-Met y el receptor de proteína cerebral activa

el nivel de c-Met del ligando independiente HGF, y luego potencia el efecto de invasión; la convergencia de señales o crosstalk entre c-Met y el receptor pro-apoptótico FAS acelera la apoptosis; las convergencias de señales o crosstalk entre c-Met y diversos receptores tirosina quinasas, como EGFR, VEGFR regulan la activación entre sí, por lo que el proceso de angiogénesis se ve afectado. La convergencia de señales o crosstalk entre c-Met y estos receptores de membrana promueve la tumorigénesis, la metástasis e induce resistencia a los fármacos.

[0005] El factor de transcripción HIF-1 α es un importante regulador de las células tumorales que se adaptan al estrés ambiental hipóxico. Los inhibidores de VEGFR causan hipoxia tumoral en la etapa temprana del tratamiento. Bajo un ambiente hipóxico, HIF-1 α regula positivamente el nivel de c-Met, el aumento de la concentración de c-Met promueve entonces la metástasis de las células tumorales, genera una expansión regional o metástasis de los tumores, hace que los tumores escapen del ambiente deficiente de oxígeno y luego construyan un sistema de clonación que sea más invasivo y con mayor capacidad de crecimiento. La resistencia a fármacos de los tumores para inhibidores de EGFR podría estar relacionada con la regulación positiva de los niveles de HGF del ligando. El aumento de c-Met se detectó en 4% - 20% de pacientes con cáncer

de pulmón de células no pequeñas resistentes a Gefitinib y Erlotinib, HGF desarrolla resistencia a inhibidores de EGFR quinasa mediante el uso de GAB1 para regular la vía PI3K/AKT y ERK. En líneas celulares de melanoma BRAF mutadas, los

5 investigadores encontraron que el aumento de HGF resistiría el efecto del inhibidor de BRAF Ramurafenib. Por lo tanto, la convergencia de señales o crosstalk entre c-Met y los receptores de membrana induce resistencia a la terapia diana de quinasas.

10 [0006] En la actualidad, existe una gran cantidad de fármacos antitumorales en el mercado, tales como fármacos de agentes alquilantes, fármacos anti-metabolitos, antibióticos anti-tumorales e inmunomoduladores, etc., pero la mayoría de ellos son intolerantes debido a su alta toxicidad. Con el estudio en

15 profundidad de la biología molecular de los tumores, el mecanismo molecular de la tumorigénesis y el desarrollo se ha revelado cada vez más claramente, y la terapia molecular dirigida para una variedad de tumores malignos ha atraído una gran atención. Los fármacos moleculares dirigidos son altamente

20 selectivos y de amplio espectro son más seguros en comparación con los fármacos quimioterapéuticos citotóxicos, lo que indica una nueva dirección para el desarrollo en el campo del tratamiento del cáncer.

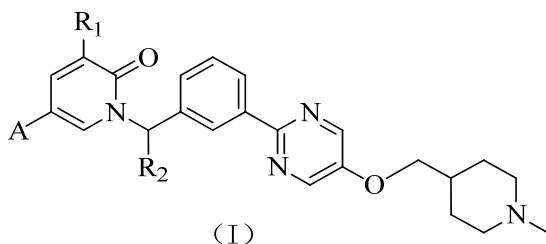
[0007] Actualmente existen dos tipos de fármacos anti-tumorales dirigidos a la vía de c-Met: uno es un anticuerpo monoclonal contra HGF o c-Met; el otro es el inhibidor de moléculas pequeñas contra c-Met. Los inhibidores de moléculas pequeñas
5 que ya ingresaron a la investigación clínica o que están bajo investigación incluyen PF-2341066, EMD-1214063, XL-184 y ARQ-197, etc.

[0008] Entre ellos, Tepotinib (EMD1214063) (WO2009006959, fecha de publicación 15.1.2009) tiene la mejor actividad
10 antineoplásica, tiene un gran efecto inhibidor sobre una variedad de células tumorales sobreexpresadas con c-Met (actividad de enzima c-Met $IC_{50} = 3.67nM$, células MHCC97H $IC_{50} = 6.2nM$), que ha entrado en la fase de investigación clínica II.

15 [0009] Sin embargo, aunque Tepotinib (EMD1214063) tiene una alta selectividad, tiene la desventaja de una baja estabilidad metabólica y una alta velocidad de depuración in vivo. Por lo tanto, se necesitan con urgencia inhibidores de c-Met metabólicamente estables para compensar la deficiencia.

20 **Contenido de la presente invención.**

[0010] La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



R_1 se selecciona de H o F;

R_2 se selecciona de H o CH_3 ;

mientras que R_2 no sea H, la configuración del átomo de carbono
5 unido a R_2 es R o S;

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_3 ;

R_3 se selecciona de CN, halógeno, $C(=O)NH_2$, o se selecciona del
10 grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo y C_{3-6} cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_0 ;

R_0 se selecciona entre F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $C(=O)NH_2$, o se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo y C_{1-3}
15 heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R' ;

R' se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 o CH_2F .

El "hetero" en el C_{1-3} heteroalquilo o C_{1-6} heteroalquilo se
20 selecciona del grupo que consiste en -O-, $-C(=O)NR'-$, $-C(=O)NH-$, $-NR'-$, y $-NH-$;

en cualquiera de los casos anteriores, el número del heteroátomo o del grupo heteroatómico se selecciona independientemente de 1, 2 o 3.

[0011] En algunas realizaciones de la presente invención, R_0
5 se selecciona de F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $C(=O)NH_2$, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2CH_2 , $(NH_2)_2CH$, CH_3O , CH_3CH_2O , CH_3OCH_2 , CH_3NH o $(CH_3)_2N$.

[0012] En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 es H.

10 [0013] En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 es F.

[0014] En algunas realizaciones de la presente invención, R_2 es H.

[0015] En algunas realizaciones de la presente invención, R_2
15 es CH_3 .

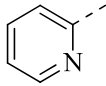
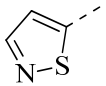
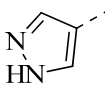
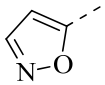
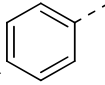
[0016] En algunas realizaciones de la presente invención, la configuración del átomo de carbono unido a R_2 es R.

[0017] En algunas realizaciones de la presente invención, la configuración del átomo de carbono unido a R_2 es S.

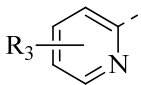
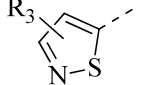
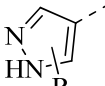
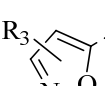
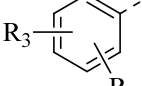
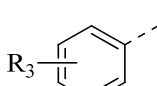
20 [0018] En algunas realizaciones de la presente invención, R_3 se selecciona de CN, halógeno, $C(=O)NH_2$, o se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo y C_{1-3} heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R_0 .

[0019] En algunas realizaciones de la presente invención, R_3 se selecciona de CN, F, Cl, Br, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3O o $C(=O)NH_2$.

[0020] En algunas realizaciones de la presente invención, A se

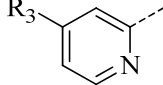
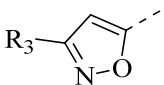
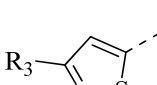
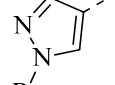
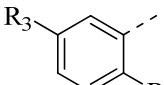
5 selecciona del grupo que consiste en , , , , y  cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_3 .

[0021] En algunas realizaciones de la presente invención, A

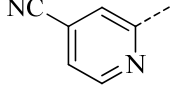
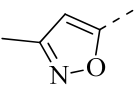
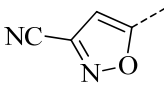
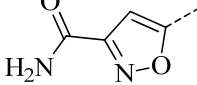
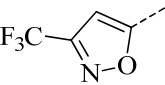
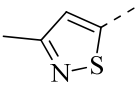
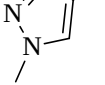
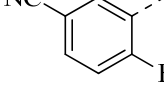
se selecciona del grupo que consiste en , , , , , y .

10

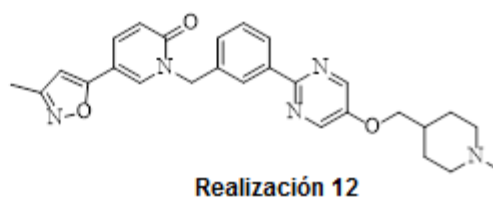
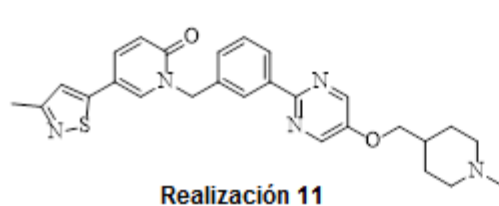
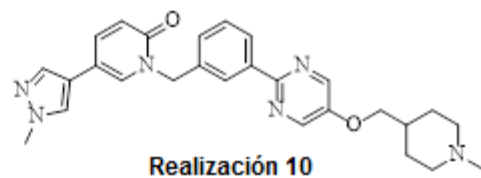
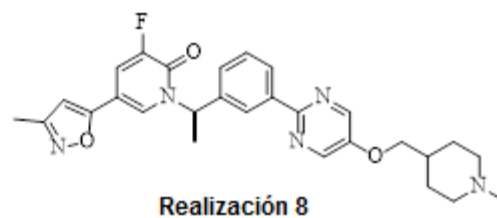
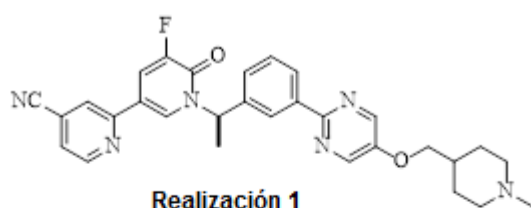
[0022] En algunas realizaciones de la presente invención, A se

selecciona del grupo que consiste en , , , , y .

[0023] En algunas realizaciones de la presente invención, A se

15 selecciona del grupo que consiste en , , , , , , , y .

[0024] En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto anterior se selecciona del grupo que consiste en



[0025] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como un
5 portador farmacéuticamente aceptable.

[0026] La presente invención también proporciona un uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica descrita anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar un tumor.

10 [0027] Efecto técnico.

[0028] La presente invención se centró en la modificación estructural precisa del sitio metabólico, por lo que la estabilidad metabólica del compuesto objetivo había mejorado bastante. Además, se diseñó y sintetizó una nueva estructura
15 central de piridona para hacer que la fuerza de unión entre los compuestos objetivo y la enzima C-Met aumentara significativamente, obteniendo así una mejor actividad para inhibir el crecimiento del tumor. Mientras tanto, los resultados farmacodinámicos in vivo mostraron que la velocidad
20 de crecimiento tumoral de los ratones a los que se había administrado el compuesto de la presente invención fue significativamente menor que la de Tepotinib (EMD1214063) a la misma dosis, lo que demuestra aún más que el compuesto de la presente invención tiene mejor actividad de inhibición tumoral.

El compuesto de la presente invención tiene un tiempo de vida media más largo, un tiempo de acción prolongado sobre el objetivo, una estabilidad metabólica más estable y una mejor actividad inhibitoria.

5 [0029] Definición y descripción.

[0030] A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases utilizados en este documento tengan los siguientes significados. Un término o frase específica no debe considerarse indefinido o poco claro en
10 ausencia de una definición particular, sino que debe entenderse en el sentido convencional. Cuando aparece un nombre comercial en este documento, se pretende hacer referencia a su producto o ingrediente activo correspondiente.

[0031] El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el
15 presente documento en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance de un juicio médico confiable, sin toxicidad excesiva, irritación, reacción alérgica u otros
20 problemas o complicaciones, en proporción con una relación razonable de riesgo/beneficio.

[0032] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención que se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene un sustituyente

específico de la presente invención con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de base en una solución pura o un solvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o sales similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una solución pura o un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en donde el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y una sal de ácido orgánico, en donde el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido

bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico, y similares; y una sal de aminoácido (como la arginina y similares), y una sal de un ácido orgánico como el ácido glucurónico y similares
5 (consultar *Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1- 19 (1977)*). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen grupos funcionales básicos y ácidos y se pueden convertir en cualquier base o sal de adición de ácido.

10 [0033] Preferiblemente, al poner la sal en contacto con una base o un ácido de una manera convencional, luego separando el compuesto de origen, la forma neutra del compuesto se regenera de este modo. La diferencia entre la forma original del compuesto y sus diversas formas de sal reside en propiedades
15 físicas específicas, como la diferente solubilidad en un solvente polar.

[0034] La "sal farmacéuticamente aceptable" usada en el presente documento pertenece a un derivado del compuesto de la presente invención, en donde, el compuesto principal se
20 modifica formando una sal con un ácido o una base. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, un ácido inorgánico o una sal de ácido orgánico de un resto básico tal como una amina, una sal de metal alcalino o una sal orgánica de un resto ácido, tal como ácido

carboxílico, y similares. La sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal no tóxica convencional o una sal de amonio cuaternario del compuesto original, tal como una sal formada por un ácido inorgánico o un ácido orgánico no tóxico. La sal

5 no tóxica convencional incluye, pero no se limita a, la sal derivada de un ácido inorgánico y un ácido orgánico, en donde el ácido inorgánico o el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético ácido ascórbico, ácido

10 bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptosa, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidrobrómico, ácido clorhídrico, hidroyoduro,

15 hidroxilo, hidroxinaftaleno, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido dodecil sulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, ácido poligalactanal, ácido propiónico, ácido

20 salicílico, ácido esteárico, ácido subacético, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, tanino, ácido tartárico y ácido p-toluenosulfónico.

[0035] La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede preparar a partir del compuesto original

que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, dicha sal puede prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido
5 apropiado en agua o un solvente orgánico o una mezcla de los mismos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

[0036] Además de la forma de sal, el compuesto proporcionado por la presente invención también existe en forma de
10 profármaco. El profármaco del compuesto descrito en el presente documento es el compuesto que sufre fácilmente un cambio químico en condiciones fisiológicas para convertirse en el compuesto de la presente invención. Además, el profármaco se puede convertir en el compuesto de la presente invención
15 mediante un método químico o bioquímico en un entorno *in vivo*.

[0037] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma no solvatada o en una forma solvatada, que incluye una formahidratada. En general, la forma solvatada es equivalente a la forma no solvatada, y ambas están incluidas
20 dentro del alcance de la presente invención.

[0038] Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) o un doble enlace. El racemato, el diastereómero, el isómero geométrico y

el isómero individual están todos incluidos dentro del alcance de la presente invención.

[0039] A menos que se especifique lo contrario, un enlace en forma de cuña y un enlace en líneas discontinuas ( ) se
5 utilizan para indicar la configuración absoluta de un centro estereogénico,  y  se utilizan para indicar la configuración relativa de un centro estereogénico. Cuando el compuesto descrito aquí contiene un doble enlace olefínico u otros centros geométricos asimétricos, se incluyen los isómeros
10 geométricos *E* y *Z*, a menos que se especifique lo contrario. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

[0040] El compuesto de la presente invención puede presentarse en una forma geométrica o estereoisomérica específica. La
15 presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo el isómero *cis* y *trans*, el enantiómero (-) y (+), el enantiómero (*R*) y (*S*), el diastereoisómero, el isómero (D), el isómero (L), y la mezcla racémica y otras mezclas, por ejemplo, una mezcla enriquecida de enantiómero o
20 diastereoisómero, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la presente invención. El sustituyente tal como alquilo puede tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

[0041] Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos, o los isómeros *D* y *L* se pueden preparar utilizando síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de cierto compuesto de la presente invención, el enantiómero deseado puro se puede obtener por síntesis asimétrica o acción derivada del auxiliar quiral seguido de la separación de la mezcla diastereomérica resultante y de la ruptura del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (como amino) o un grupo funcional ácido (como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activo apropiado para formar una sal del isómero diastereomérico que luego se somete a resolución diastereomérica a través del método convencional en la técnica para dar el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero se aíslan generalmente mediante cromatografía que utiliza una fase estacionaria quiral y, opcionalmente, se combina con un método derivado químico (por ejemplo, carbamato generado a partir de amina).

[0042] El compuesto de la presente invención puede contener una proporción antinatural de isótopo atómico en uno o más de un átomo(s) que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede ser marcado radiactivamente con un isótopo radioactivo, como el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C).

Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

[0043] El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier agente o medio portador que sea capaz de suministrar una cantidad eficaz de la sustancia activa de la presente invención, no interfiere con la actividad biológica de la sustancia activa y no tiene efectos secundarios tóxicos en el huésped o el paciente. El portador representativo incluye agua, aceite, vegetal y mineral, base de crema, base de loción, base de ungüento y similares. La base incluye un agente de suspensión, un espesante, un mejorador de la penetración y similares. Sus formulaciones son bien conocidas por los expertos en el campo cosmético o en el campo farmacéutico tópico. La información adicional sobre el proveedor puede remitirse a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed, Lippincott, Williams & Wilkins (2005)*, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia.

[0044] Para un medicamento o un agente farmacológicamente activo, el término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad no tóxica, pero suficiente para lograr un efecto deseado del medicamento o el agente. Para la forma de dosificación oral de la presente invención, una "cantidad eficaz" de la sustancia activa en la

composición se refiere a una cantidad requerida para lograr un efecto deseado cuando se combina con otra sustancia activa en la composición. La cantidad eficaz varía de persona a persona y se determina según la edad y el estado general del receptor, así como la sustancia activa específica. El experto en la materia puede determinar la cantidad eficaz apropiada en un caso individual basándose en un experimento de rutina.

[0045] El término "ingrediente activo", "agente terapéutico", "principio activo" o "agente activo" se refiere a una entidad química que puede tratar eficazmente el trastorno, la enfermedad o la afección.

[0046] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o condición posterior puede ocurrir, pero no es un requisito, que el término incluya la instancia en la que ocurre el evento o condición y la instancia en la que no ocurre el evento o condición.

[0047] El término "sustituido" significa que uno o más de un átomo(s) de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos con un sustituyente, incluyendo las variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo ceto (es decir, $=O$), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. Las posiciones en un anillo aromático no pueden ser sustituidas por un grupo

ceto. El término "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no, a menos que se especifique lo contrario, la especie y el número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que sea
5 químicamente alcanzable.

[0048] Cuando cualquier variable (tal como R) aparece en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el
10 grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, en donde la definición de R en cada aparición es independiente. Además, una combinación del sustituyente y/o su variante se permite solo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

15 [0049] Cuando un enlace de un sustituyente puede estar entrecruzado con dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente enumerativo no indica por qué átomo está unido a un compuesto incluido en la fórmula química general, pero no
20 mencionado específicamente, dicho sustituyente puede estar unido por cualquiera de sus átomos. Se permite una combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos solo cuando dicha combinación puede dar como resultado un compuesto estable. Por

ejemplo, la unidad estructural  o  significa

que pueden ser sustituidos en cualquier posición en ciclohexilo o ciclohexadieno.

[0050] A menos que se especifique lo contrario, el término "hetero" representa un heteroátomo o un grupo heteroátomo (por ejemplo, un grupo atómico que contiene un heteroátomo),
5 incluyendo el átomo excepto carbono (C) e hidrógeno (H) y el grupo atómico que contiene el anterior heteroátomo, por ejemplo, incluyendo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-
10 , = O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, y el grupo que consiste de -C(=O)N (H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- y -S(=O)N(H)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0051] A menos que se especifique lo contrario, el término
15 "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo estable, lineal, ramificado o cíclico o cualquier combinación de los mismos, que tiene un número específico de
20 átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término se refiere a una cadena lineal estable, un radical de hidrocarburo ramificado o una combinación de los mismos que tiene un número específico de

átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización específica, un heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados opcionalmente y el átomo de nitrógeno está cuaternizado opcionalmente. El grupo heteroátomo o heteroátomo puede ubicarse en cualquier posición interior de un heterohidrocarbilo, incluyendo la posición en la que el hidrocarbilo se une al resto de la molécula. Pero los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalquilo) se usan por el significado convencional y se refieren a un grupo alquilo conectado a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un átomo de amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Pueden estar presentes hasta dos heteroátomos consecutivos, tales como, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

[0052] A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, puede estar mono-sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$) o poli-sustituido (por ejemplo $-\text{CF}_3$), puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (tal como

n-propilo e isopropilo), butilo (tal como n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (tal como n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

[0053] A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquilo
5 incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable,
y cualquier átomo de carbono está saturado, puede estar
monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente,
divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo
incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornanilo,
10 [2.2.2]biciclooctano, [4.4.0]biciclododecanilo y similares.

[0054] A menos que se especifique lo contrario, el término
"halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro
sustituyente se refiere al átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
Además, el término "haloalquilo" pretende incluir
15 monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término
"halo(C1-C4)alquilo" pretende incluir, pero no se limita a,
trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-
bromopropilo y similares. Los ejemplos de haloalquilo incluyen,
pero no se limitan a trifluorometilo, triclorometilo,
20 pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

[0055] El compuesto de la presente invención puede prepararse
mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por
los expertos en la técnica, incluyendo la siguiente realización
enumerativa, la realización formada por la siguiente

realización enumerativa en combinación con otros métodos de síntesis química y el reemplazo equivalente bien conocido por los expertos en la técnica. La realización preferida incluye, pero no se limita a, la realización de la presente invención.

5 [0056] Todos los solventes utilizados en la presente invención están disponibles comercialmente. La presente invención emplea las siguientes abreviaturas: aq representa agua; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de N-
10 (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq representa equivalente o equivalencia; CDI representa carbonil diimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa diisopropil azodicarboxilato; DMF representa N,N-
15 dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxicarbonilo, que es un grupo protector de amino; BOC representa tert-butilcarbonilo, que es un grupo protector de amino; HOAc
20 representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; rt representa la temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-tert-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂

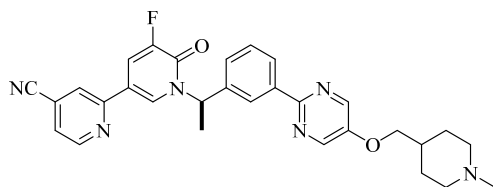
representa cloruro de tionilo; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido p-toluenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(bencenosulfonil) bencenosulfonamida; NCS representa N-clorosuccinimida; n-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH representa 2-propanol; mp representa el punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio.

[0057] Los compuestos se nombran manualmente o por el software ChemDraw®, los compuestos disponibles comercialmente utilizan sus nombres de directorio de proveedores.

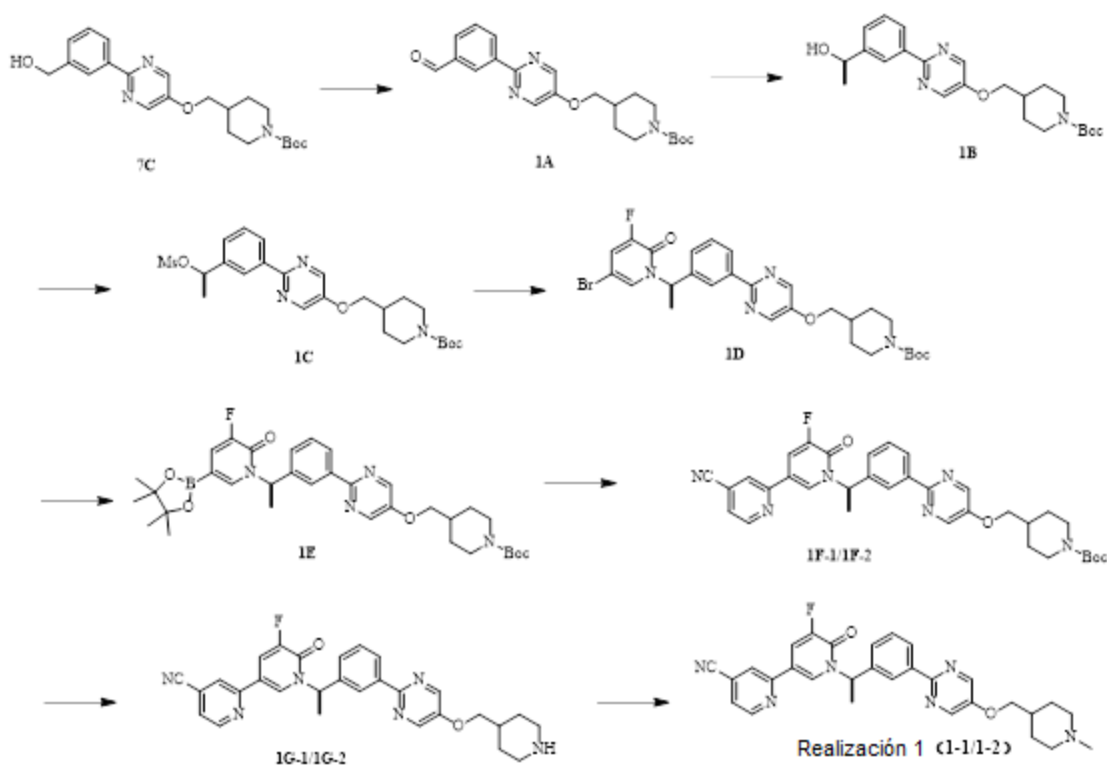
Descripción detallada de la realización preferida.

[0058] Las siguientes realizaciones ilustran adicionalmente la presente invención, pero por todos los medios, la invención no se limita a las mismas. Aunque la presente invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

Realización 1 (1-1 y 1-2)



20



[0059] Paso A:

[0060] La solución del compuesto intermedio 7C (método sintético ver la realización 7) (20.4 g, 50.88 mmol) y dióxido de manganeso (44.23 g, 508.7 mmol) en DCM (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto intermedio 1A (18.4 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1).

10 [0061] Paso B:

[0062] Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 38.58 mL) a una solución de compuesto intermedio 1A (23.0 g, 57.87 mmol) en THF (200 mL) a 0°. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la

mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de sodio (300 mL), se extrajo con acetato de etilo (200 mL*2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto intermedio 1B (22.76 g, rendimiento de 95.11%). LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1). HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.46 (s, H), 8.38-8.33 (m, 1H), 8.26 (td, J=1.9, 6.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H), 5.02 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2 H), 3.95 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.78 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.86 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.29 (m, 2 H).

[0063] Paso C:

[0064] Se añadieron diisopropiletilamina (21.34 g, 165.12 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (9.12 g, 79.62 mmol) a una solución del compuesto intermedio 1B (22.7 g, 55.04 mmol) en DCM (300 mL) a 0°. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez que se completó la reacción según se verificó por TLC, la mezcla se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 mL) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio 1C (30 g, producto crudo) que se usó directamente para el siguiente paso

[0065] Paso D:

[0066] Se añadieron carbonato de potasio (10.68 g, 77.30 mmol), yoduro de potasio (641.58 mg, 3.86 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-1H-piridin-2-ona (11.13 g, 57.97 mmol) a una solución del compuesto intermedio 1C (19 g, 3.86 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió acetato de etilo (300 mL) a la solución y la solución se lavó con salmuera (300 mL) tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto intermedio 1D (5.8 g, rendimiento de 25.54%). HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.47 (s, 2H), 8.41 - 8.32 (m, 2 H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.52 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2 H), 4.01 - 3.93 (m, 2 H), 2.87 - 2.72 (m, 2 H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 2 H).

[0067] Paso E:

[0068] En atmósfera de nitrógeno, el compuesto intermedio 1D (2.0 g, 3.4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.04 g, 4.09 mmol), acetato de potasio (668.21 mg, 6.81 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (498.20 mg, 680.87 μ mol) se disolvieron en dioxano (30 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, se obtuvo

una solución (30 mL) del compuesto intermedio 1E en dioxano y se usó directamente para el siguiente paso.

[0069] Paso F (1F-1, 1F-2):

[0070] En atmósfera de nitrógeno, una solución (30 mL) del
5 compuesto intermedio 1E (1.92 g, 3.03 mmol) en dioxano, carbonato de sodio (642.30 mg, 6.06 mmol), 2-bromo-5-cianopiridina (665.42 mg, 3.64 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (443.43 mg, 606.0 μmol) se disolvieron en dioxano (40 mL) y agua (6 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 90 °C durante 3
10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se añadió agua (100 mL) al filtrado y se extrajo con acetato de etilo (60 mL*3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por placa preparativa y el compuesto
15 intermedio 1F-1 (t = 2.819, 490 mg, 26.04% de rendimiento) y el compuesto intermedio 1F-2 (t = 3.933, 480 mg, 25.95% de rendimiento) se aislaron por SFC (columna tipo: AS (250 mm * 30 mm, 10 μm); fase móvil: [B: 0.1% NH₃H₂O EtOH]; %B: 55%-55%, 10 min; 200 min).

20 [0071] LCMS (ESI) m/z: 611 (M+1).

[0072] HNMR (compuesto intermedio 1F-1) (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.73 (dd, J=0.9, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2 H), 8.17 - 8.08 (m, 2 H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 4.06

(d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.87 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 2 H).

[0073] HNMR (compuesto intermedio 1F-2) (400MHz, METANOL-d4) δ
5 = 8.73 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2 H), 8.16 - 8.09 (m, 2 H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 3H), 1.87 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35
10 - 1.29 (m, 2 H).

[0074] Paso G (1G-1, 1G-2)

[0075] Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución del compuesto intermedio 1F-1 (490 mg, 786.01 μ mol) a DCM (10 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura
15 ambiente durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto intermedio 1G-1 (502 mg, producto crudo) que se usó directamente para la siguiente etapa. El compuesto intermedio 1G-2 (491 mg, producto crudo) se obtuvo con el mismo método
20 que el compuesto intermedio 1G-1.

[0076] Paso H:

[0077] Se añadieron formalina (326.27 mg, 4.02 mmol, pureza del 37%) y triacetoxiborohidruro de sodio (511.03 mg, 2.41 mmol) a una solución del compuesto intermedio 1G-1 (502.00 mg,

803.74 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con agua (50 mL) y DCM (30 mL*2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar la realización 1-1 (150 mg, 35.41% de rendimiento).

[0078] Se obtuvo la realización 1-2 (100.6 mg, 23.91% de rendimiento) con el mismo método que la realización 1-1, a partir del compuesto intermedio 1G-2.

[0079] Realización 1-1:

[0080] LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

[0081] HNMR (400MHz, METANOL-d4) δ = 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2 H), 8.18 - 8.09 (m, 2 H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.53 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.03 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.97 (d, J=7.2 Hz, 3H) 1.81 - 1.63 (m, 2 H).

[0082] Realización 1-2:

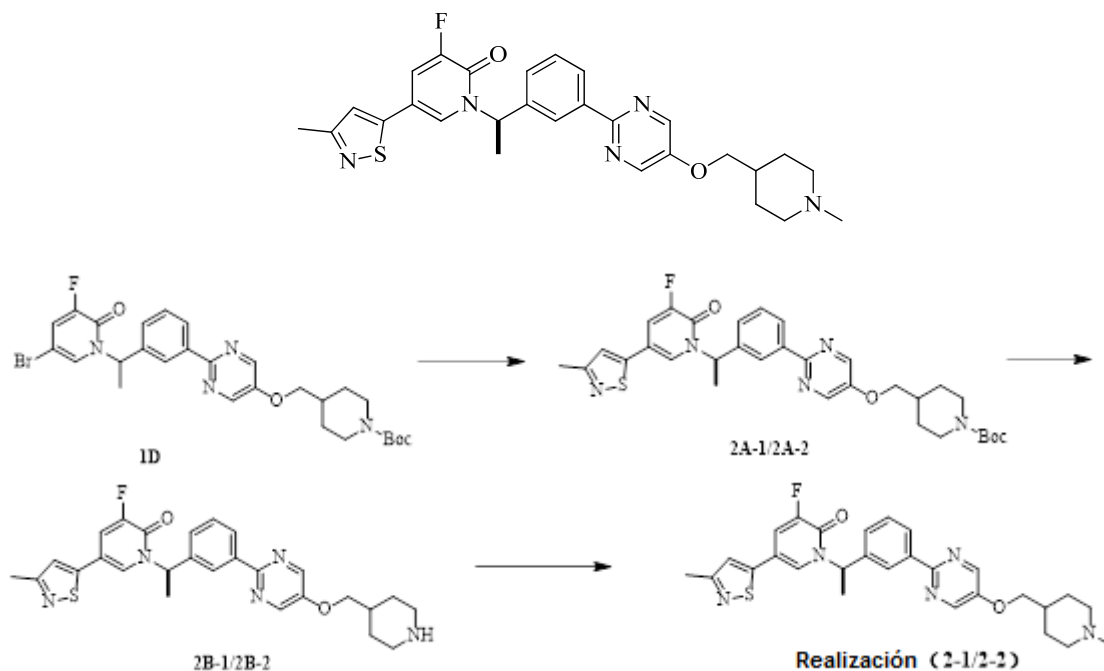
[0083] LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

[0084] HNMR (400MHz, METANOL-d4) δ = 8.72 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2 H), 8.16 - 8.08 (m, 2 H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 6.49 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.05

- 2.93 (m, 2 H), 2.83 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2 H).

Realización 2 (2-1 y 2-2)

5



[0085] Paso A:

[0086] En atmósfera de nitrógeno, el compuesto intermedio 1D (1.0 g*2, 1.70 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isotiazol 81.15 g, 5.10 mmol), fosfato de potasio (1 M, 3.4 mL) y dicloruro de 1,1-(tert-butilfosfino)ferroceno paladio (110.80 mg, 170.00 µmol) se disolvieron a temperatura ambiente en THF (10 mL). La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró luego y se añadió agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica se

10

15

secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó luego por HPLC preparativa. El compuesto intermedio 2A-1 ($t = 2.529$, 560 mg, 24.28% de rendimiento) y el compuesto intermedio 2A-2 ($t =$
5 3.494 , 500 mg, 27.19% de rendimiento) se aislaron por SFC (tipo de columna: AS (250 mm*30 mm) 10 μ m); fase móvil: [B: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; %B: 35%-35%, 7.2 min; 200 min).

[0087] LCMS (ESI) m/z : 605 (M+1)

[0088] HNMR (compuesto intermedio 2A-1) (400MHz, METANOL- d_4) δ
10 $= 8.61 - 8.50$ (m, 2 H), $8.41 - 8.26$ (m, 2 H), 7.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.1, 10.0$ Hz, 1H), $7.57 - 7.50$ (m, 2 H), 7.29 (s, 1H), 6.45 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.16 (br d, $J=13.3$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), $1.96 - 1.84$ (m, 5H), 1.48 (s, 9H), $1.37 - 1.29$
15 (m, 2 H).

[0089] HNMR (compuesto intermedio 2A-2) (400MHz, METANOL- d_4) δ
 $= 8.59 - 8.53$ (m, 2 H), $8.41 - 8.27$ (m, 2 H), 7.76 (s, 1H), $7.73 - 7.66$ (m, 1H), $7.58 - 7.49$ (m, 2 H), 7.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.45 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.16 (br d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.06
20 (dd, $J=3.9, 6.1$ Hz, 2H), $2.94 - 2.78$ (m, 2 H), 2.44 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 2.07 (td, $J=3.7, 9.6$ Hz, 1H), $1.96 - 1.84$ (m, 5H), 1.48 (s, 9H), $1.36 - 1.27$ (m, 2 H).

[0090] Paso B: el compuesto intermedio 2B-1 y el compuesto intermedio 2B-2 se prepararon de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1G-1.

[0091] Paso C: las realizaciones 2-1 y 2-2 se prepararon de
5 acuerdo con el método de preparación de la realización 1.

[0092] Realización 2-1:

[0093] LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

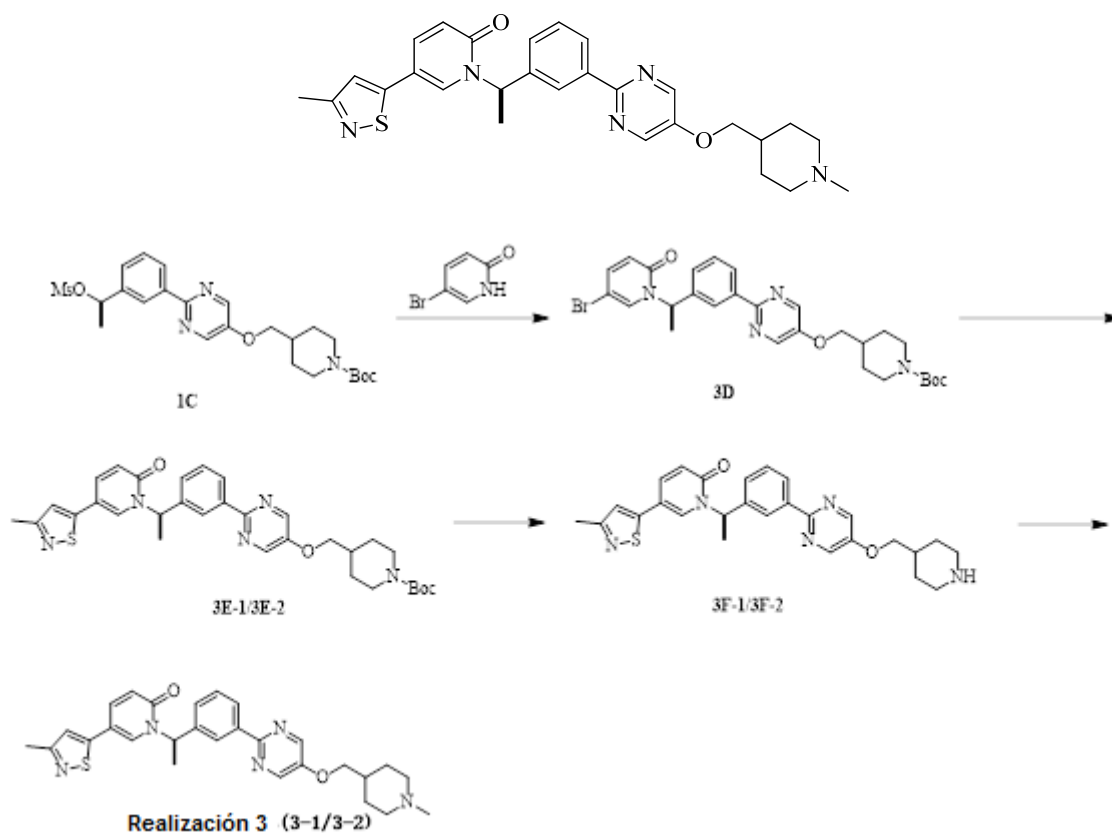
[0094] HNMR (400MHz, METANOL-d4) δ = 8.73 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (dd, 10 J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2 H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.63 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.15 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.99 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2 H).

15 [0095] Realización 2-2:

[0096] LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

[0097] HNMR (400MHz, METANOL-d4) δ = 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (s, 1H), 6.42 20 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.62 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.12 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2 H).

Realización 3



[0098] Paso A:

[0099] El compuesto intermedio 3D se preparó de acuerdo con el
5 método de preparación del compuesto intermedio 1D.

[0100] Paso B:

[0101] El compuesto intermedio 3E se preparó de acuerdo con el
método de preparación del compuesto intermedio 1F. El compuesto
intermedio 3E-1 ($t = 2.805$, 33 mg, 33.0% de rendimiento) y el
10 compuesto intermedio 3E-2 ($t = 3.255$, 33 mg, 33% de
rendimiento) se aislaron por SFC (tipo de columna: AS (250
mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [B: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; %B: 40% -
40%, 5 min; 80 min). LCMS (ESI) m/z : 588 ($M+1$).

[0102] Paso C:

[0103] El compuesto intermedio 3F-1 (580 mg, producto crudo) y 3F-2 (520 mg, producto crudo) se prepararon de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1G.

[0104] Paso D:

5 [0105] Las formas de realización 3-1 y 3-2 se prepararon de acuerdo con el método de preparación de la forma de realización 1.

[0106] Realización 3-1:

[0107] LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

10 [0108] HNMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.62 - 8.49 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2 H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.42 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.13 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 2.97 (br t, J=12.2 Hz, 2H),
15 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 1.91 (br d, J=7.1 Hz, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H).

[0109] Realización 3-2:

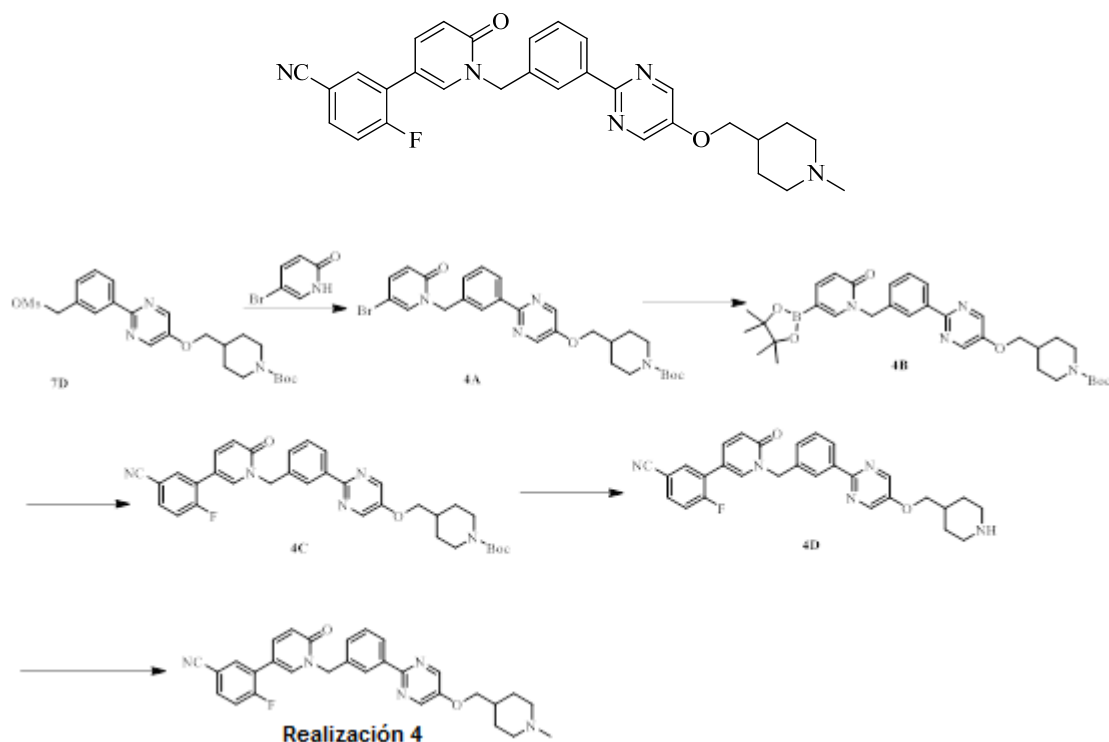
[0110] LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

[0111] HNMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.56 (s, 2H), 8.49 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.4, 9.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2 H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.41 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 3.05 (br

20

t, J=11.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 3H), 1.91 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2 H).

Realización 4



5

[0112] Paso A:

[0113] El compuesto intermedio 4A se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1D.

[0114] Paso B:

10 [0115] El compuesto intermedio 4B se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1E.

[0116] Paso C:

[0117] El compuesto intermedio 4C se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1F.

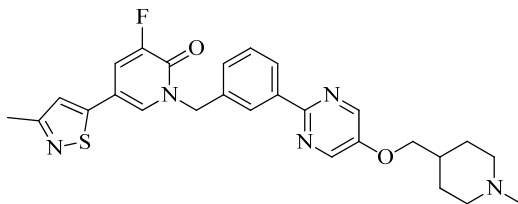
15 [0118] Paso D:

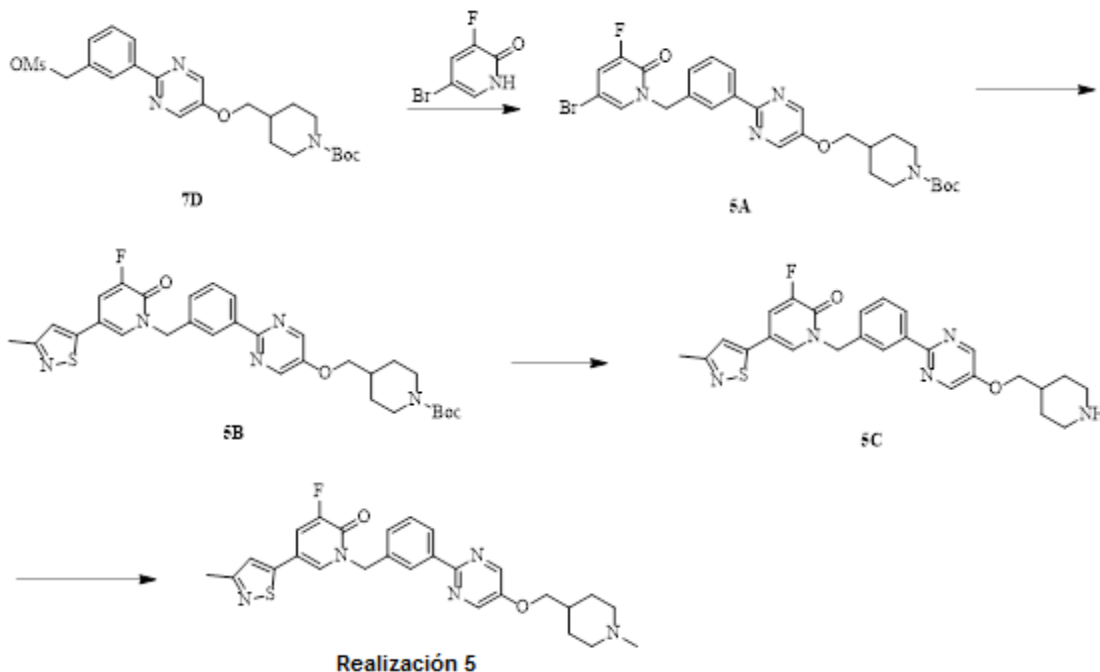
[0119] El compuesto intermedio 4D se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1G.

[0120] Paso E:

[0121] La realización 4 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la realización 1. LCMS (ESI) m/z: 510 (M+1). HNMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.59 - 8.47 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2 H), 7.51 - 7.46 (m, 2 H), 7.41 (dd, J=8.6, 10.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2 H), 2.85 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2 H).

Realización 5





[0122] Paso A:

[0123] El compuesto intermedio 5A se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1D.

5 [0124] Paso B:

[0125] El compuesto intermedio 5B se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1F.

[0126] Paso C:

[0127] El compuesto intermedio 5C se preparó de acuerdo con el
10 método de preparación del compuesto intermedio 1G.

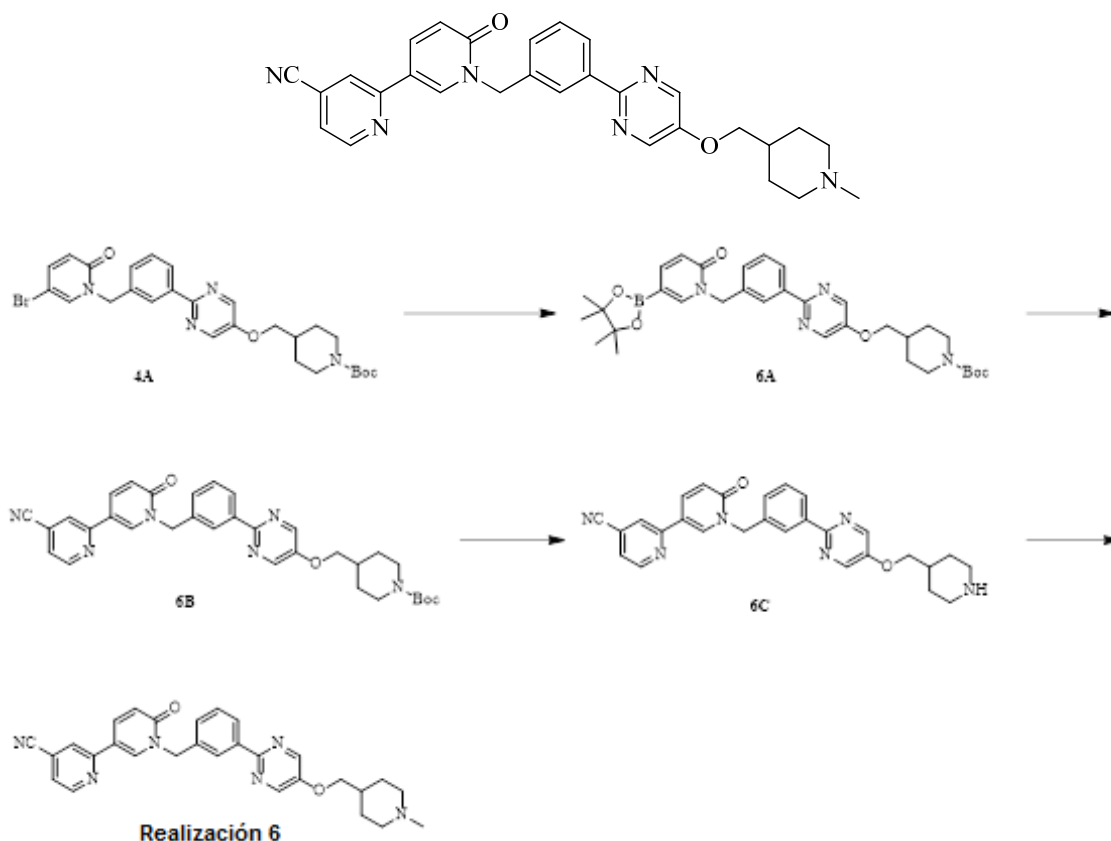
[0128] Paso D:

[0129] La realización 5 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la Realización 1. LCMS (ESI) m/z: 506 (M+1). HNMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.58 - 8.49 (m, 3H), 8.37 - 8.26
15 (m, 2 H), 8.16 (dd, J=1.3, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.2, 10.2

Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.51 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 2 H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2 H).

5

Realización 6



[0130] Paso A:

[0131] El compuesto intermedio 6A se preparó de acuerdo con el
10 método de preparación del compuesto intermedio 1E.

[0132] Paso B:

[0133] El compuesto intermedio 6B se preparó de acuerdo con el
método de preparación del compuesto intermedio 1F.

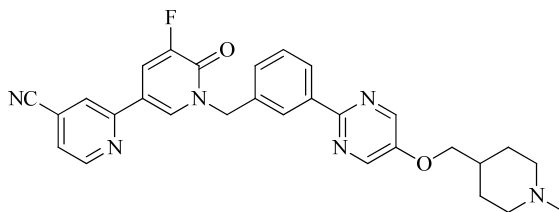
[0134] Paso C:

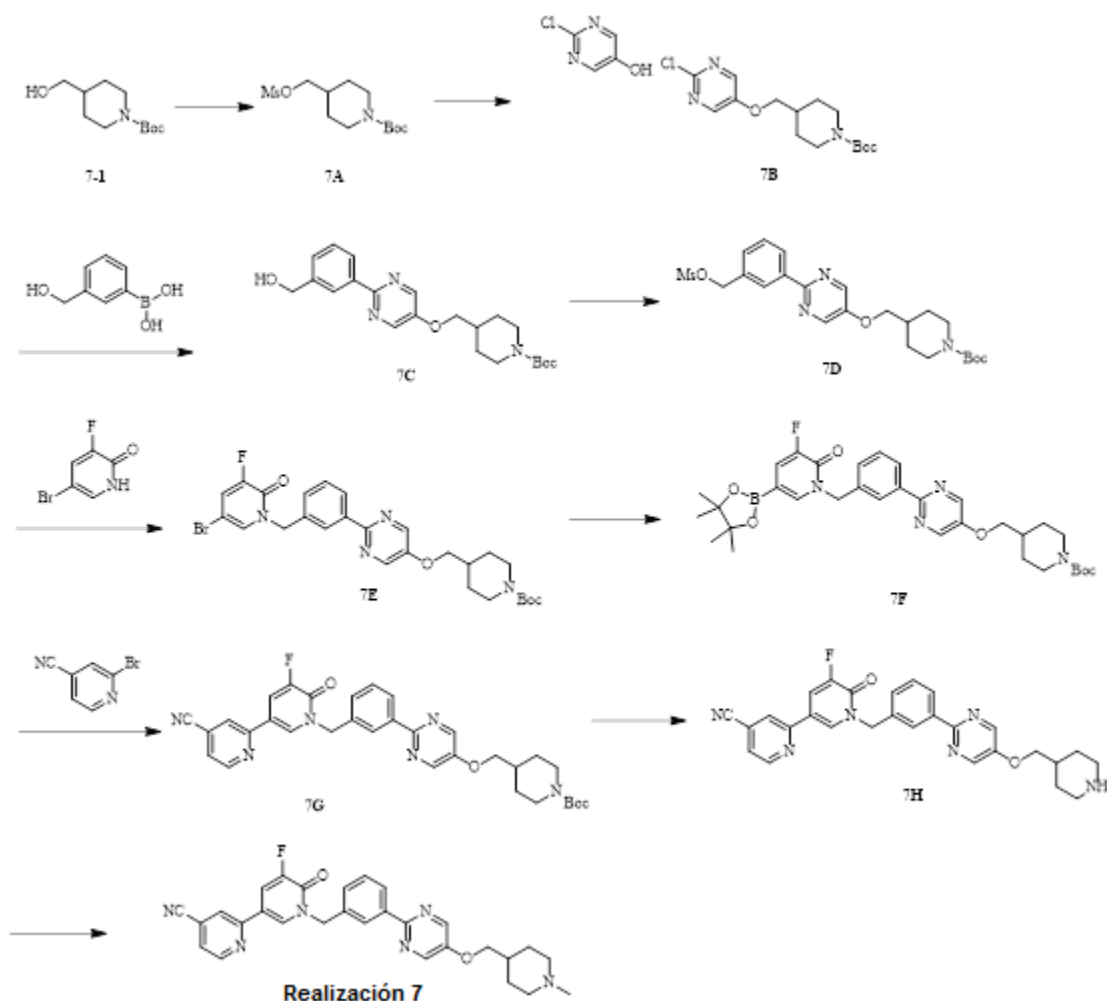
[0135] El compuesto intermedio 6C se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1G.

[0136] Paso D:

[0137] La realización 6 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la Realización 1. LCMS (ESI) m/z: 493 (M+1). HNMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.58 - 8.43 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2 H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd, J=1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2 H), 6.71 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.04 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2 H) .

Realización 7





[0138] Paso A:

[0139] En atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metano disulfonilo (45.15 g, 394.15 mmol) a una solución de tert-butil-4-(hidroximetil)piperidina-1-carbomato (68.00 g, 315.85 mmol) y diisopropiletilamina (81.64 g, 631.71 mmol) en diclorometano (800 mL) mientras se agita. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se usó cromatografía de capa fina para asegurar que la reacción fuera completa. La solución de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de amonio

(500 mL*2) y salmuera (300 mL*2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio 7A (líquido oleoso rojo, 95.00 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente para el siguiente paso
5 sin purificación adicional.

[0140] Paso B

[0141] En atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (74.12 g, 536.28 mmol) a una solución del compuesto intermedio 7A (94.40 g, 321.77 mmol) y 2-cloropirimidina-5-ol
10 (35.00 g, 268.14 mmol) en DMF (1.00 L). La solución de reacción se dejó a 80 °C durante 16 horas, y se usó cromatografía de capa fina para detectar la finalización de la reacción. Luego, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, luego se añadió agua (500 mL) al residuo y se extrajo
15 con acetato de etilo (300 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (400 mL*2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y se concentró. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 7B (sólido amarillo pálido, 84.00 g, 95.05% de rendimiento).
20 LCMS (ESI) m/z: 327.7 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 - 1.25 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.58 - 2.88 (m, 2 H) 3.89 - 4.05 (m, 4 H) 8.50 - 8.57 (m, 2 H)

[0142] Paso C:

[0143] En atmósfera de nitrógeno, una solución mixta del compuesto intermedio 7B (84.00 g, 254.85 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (42.60 g, 280.34 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.89 g, 25.49 mmol) y carbonato de potasio (70.45 g, 509.71 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (1.00 L) y agua (200.00 mL) a 80 °C durante 16 horas. Luego, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró, seguido de extracción con diclorometano (500 mL*3), luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL*2) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y concentró. El residuo se recrystalizó con metanol para dar el compuesto intermedio 7C (sólido blanco, 77.60 g, 76.22% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 400.1 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 1.95 - 2.10 (m, 1 H) 2.66 - 2.93 (m, 2 H) 3.94 - 4.22 (m, 4 H) 4.63 (d, J=5.62 Hz, 2 H) 5.34 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 2 H) 8.21 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 (s, 2 H)

[0144] Paso D:

[0145] En atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metano disulfonilo (3.44 g, 30.04 mmol) en una solución del compuesto intermedio 7C (10.00 g, 25.03 mmol) y diisopropiletilamina (6.47 g, 50.06 mmol) en diclorometano (100.00 mL) mientras se agitaba. Después de que se completó la

adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La cromatografía de capa fina se usó para detectar la finalización de la reacción. La solución de reacción se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (500 mL*2) y salmuera (300 mL*2), se secó sobre cloruro de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio 7D (sólido gris, 14.00 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 478.1 (M+1).

10 [0146] Paso E:

[0147] En atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (6.95 g, 50.26 mmol) a una solución del compuesto intermedio 7D (12.00 g, 25.13 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-1-H-piridin-2-ona (5.79 g, 30.16 mmol) en DMF (100.00 mL) a 25 °C. La solución de reacción se dejó a 90 °C durante 3 horas, luego la reacción se completó según se verificó mediante cromatografía en capa fina. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se lavó con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3) y luego la fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL*2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 7E (sólido amarillo, 9.60 g de 66.62% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 574.9 (M+1). ¹HNMR

(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 - 1.27 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) 1.77 (br d, J=11.13 Hz, 2 H) 1.90 - 2.10 (m, 1 H) 2.62 - 2.91 (m, 2 H) 3.87 - 4.14 (m, 4 H) 5.16 - 5.30 (m, 2 H) 7.39 - 7.52 (m, 2 H) 7.76 (dd, J=9.66, 2.45 Hz, 1 H) 8.14 - 8.19 (m, 1 H) 8.24 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.65 (s, 2 H)

[0148] Paso F:

[0149] En atmósfera de nitrógeno, una solución mixta del compuesto intermedio 7F (200.00 mg, 348.77 μ mol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (92.99 mg, 366.21 μ mol), Pd(dppf)Cl₂ (25.52 mg, 34.88 μ mol) y acetato de potasio (102.68 mg, 1.05 mmol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) se agitó a 70 °C durante 2 horas para dar una solución del compuesto intermedio 7F en dioxano, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0150] Paso G:

[0151] En atmósfera de nitrógeno, una solución mixta del compuesto intermedio 7F en solución de dioxano (210.00 mg, 338.43 μ mol), 2-bromopiridin-4-carbonitrilo (185.81 mg, 1.02 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (55.28 mg, 67.69 μ mol) y carbonato de potasio (93.55 mg, 676.86 μ mol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) y agua (2.00 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió añadiendo agua (50 mL)

y se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). Luego se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 mL*2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y concentración. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto intermedio 7G (sólido amarillo, 50.00 mg, 24.76% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 619.2 (M+23).

[0152] Paso H:

[0153] En atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (4.62 g, 40.52 mmol, 3.00 mL) a una solución del compuesto intermedio 7G (50.00 mg, 83.80 μ mol) en diclorometano (10.00 mL) a 0°. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se concentró para obtener el compuesto intermedio 7H (líquido oleoso negro pardusco, 60.00 mg, 100% de rendimiento, trifluoroacetato), que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 497.2 (M+1).

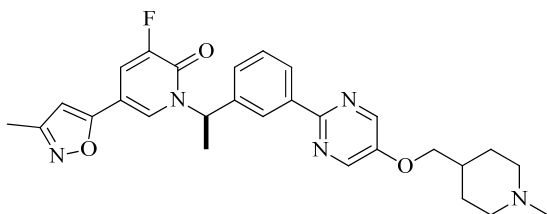
[0154] Paso I:

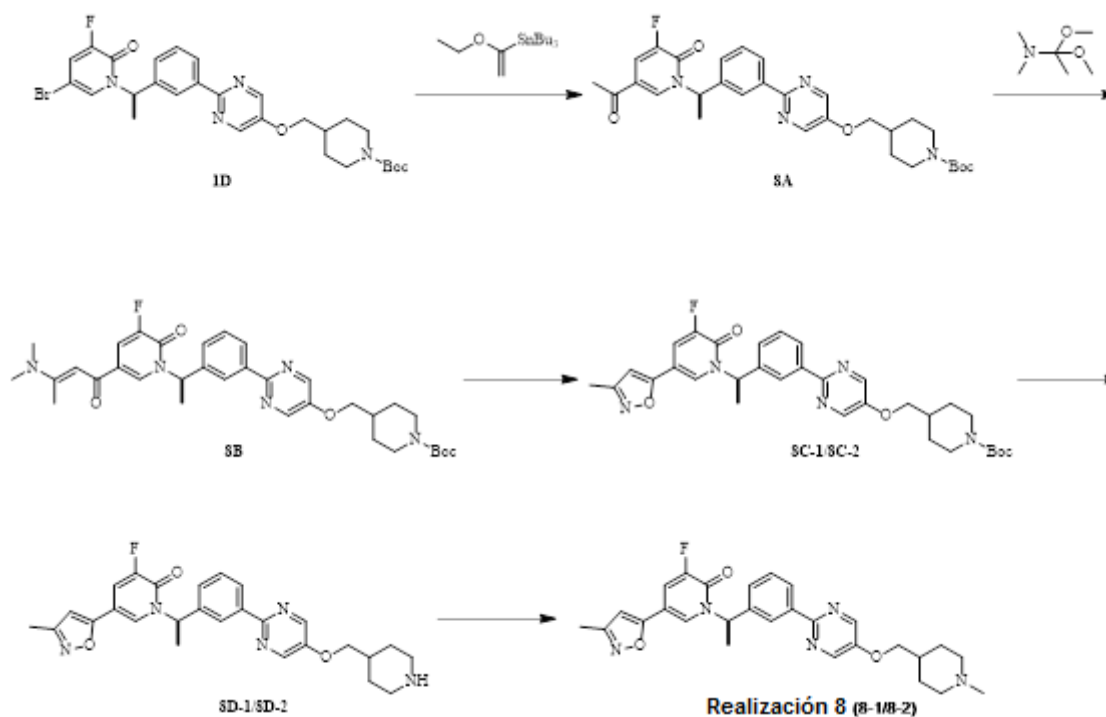
[0155] En atmósfera de nitrógeno, formaldehído (40.87 mg, 503.50 μ mol, 37.50 μ L, solución acuosa al 37%) y triacetoxiborohidruro de sodio (64.03 mg, 302.10 μ mol) se agregaron a una solución del compuesto intermedio 7H (50.00 mg, 100.70 μ mol) en diclorometano (5.00 mL) a 0°. La solución de reacción se dejó a 25 °C durante 16 horas, luego se

concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para
obtener la realización 7 (21.70 mg, 38.48% de rendimiento,
formato). LCMS (ESI) m/z: 511.1 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆)
δ ppm 1.27 - 1.43 (m, 2 H) 1.77 (br d, J=9.78 Hz, 3 H) 1.99
5 (br t, J=11.43 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.85 (br d, J=11.37 Hz,
2 H) 4.05 (d, J=5.99 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.50 (d, J=5.01
Hz, 2 H) 7.75 (dd, J=5.01, 1.22 Hz, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H)
8.28 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.64 (s, 2 H) 8.78 (
d, J=1.34 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=5.01 Hz, 1 H)

10

Realización 8 (8-1 y 8-2)





[0156] Paso A:

[0157] En atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto intermedio 1D (1.50 g, 2.55 μ mol), tributil(1-
 5 etoxietileno)estaño (1.14 g, 3.16 mmol, 1.07 mL) y Pd(dppf)Cl₂ (358.43 mg, 510.66 μ mol) en tolueno (10.00 mL) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico (10.21 mL, solución acuosa 1 N) a la solución de reacción después de que la solución se enfriara a temperatura ambiente y luego la
 10 solución se agitó a 25 °C durante 1 hora, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 8A (líquido oleoso amarillo, 1.13 g, 80.48% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 573.1 (M+23).
 1HNMNR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.89 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 1.98 - 2.10 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.72 - 2.86
 15

(m, 2 H) 3.98 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.12 - 4.31 (m, 2 H) 6.54 (q, J=7.28 Hz, 1 H) 7.42 (br d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=9.66, 2.26 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.84 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

5 [0158] Paso B:

[0159] En una atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto intermedio 8A (1.13 g, 2.05 mmol) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etano (5.00 mL) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Luego, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto intermedio 8B (líquido aceitoso negro pardusco, 1.27 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 620.1 (M+1).

[0160] Paso C:

15 [0161] En atmósfera de nitrógeno, se añadió hidroxilamina (213.61 mg, 3.08 mmol, sal de clorhidrato) a una solución del compuesto intermedio 8B (1.27 g, 2.05 mmol) en etanol (20.00 mL). La mezcla se dejó a 80 °C durante 16 horas, luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, los racematos se separaron mediante SFC preparativa (columna: AS (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [0.1% NH₃-H₂O EtOH]; %B: 0%-55%, 5.2 min; 150 min) al compuesto intermedio 8C-1 (sólido blanco, 380.00 mg, 31.44% de rendimiento, 100% de valor ee, Rt = 2.431 min) y compuesto intermedio 8C-2 (sólido blanco, 350.00

mg, 38.95% de rendimiento, 100 % ee valor, Rt = 3.299 min).

LCMS (ESI) m/z: 590.4 (M+1). ¹HNMR (compuesto intermedio)

(400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.31 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 (s, 9

H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79

5 (br t, J=12.23 Hz, 2 H) 3.98 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 4.21 (br s, 2

H) 6.06 (s, 1 H) 6.59 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.41,

2.20 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 -

7.62 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.47 (s,

2 H).

10 [0162] ¹HNMR (compuesto intermedio 8C-2) (400MHz, CLOROFORMO-

d) δ ppm 1.30 - 1.37 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.81 - 1.94 (m, 5

H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79 (br t, J=12.10 Hz,

2 H) 3.98 (d, J=6.24 Hz, 2 H) 4.20 (br s, 2 H) 6.06 (s, 1 H)

6.59 (q, J=7.05 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.29, 2.20 Hz, 1 H) 7.41

15 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.59 (d, J) = 1.59 Hz, 1

H) 8.36 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

[0163] Paso D:

[0164] Los compuestos intermedios 8D-1, 8D-2 se prepararon de

acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio

20 1G.

[0165] Paso E:

[0166] Las realizaciones 8-1, 8-2 se prepararon de acuerdo con

el método de preparación de la realización 1.

[0167] Realización 8-1:

[0168] LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1)

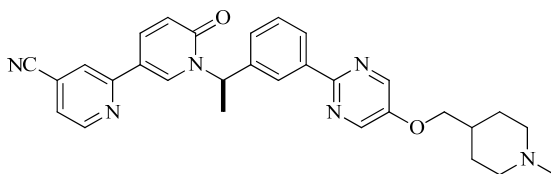
[0169] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.69 - 2.80 (m, 3 H) 2.86 - 3.16 (m, 2 H) 3.19 - 3.52 (m, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=7.07 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=10.42, 2.13 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 - 8.35 (m, 2 H) 8.62 - 8.75 (m, 2 H) 10.37 - 10.80 (m, 1 H)

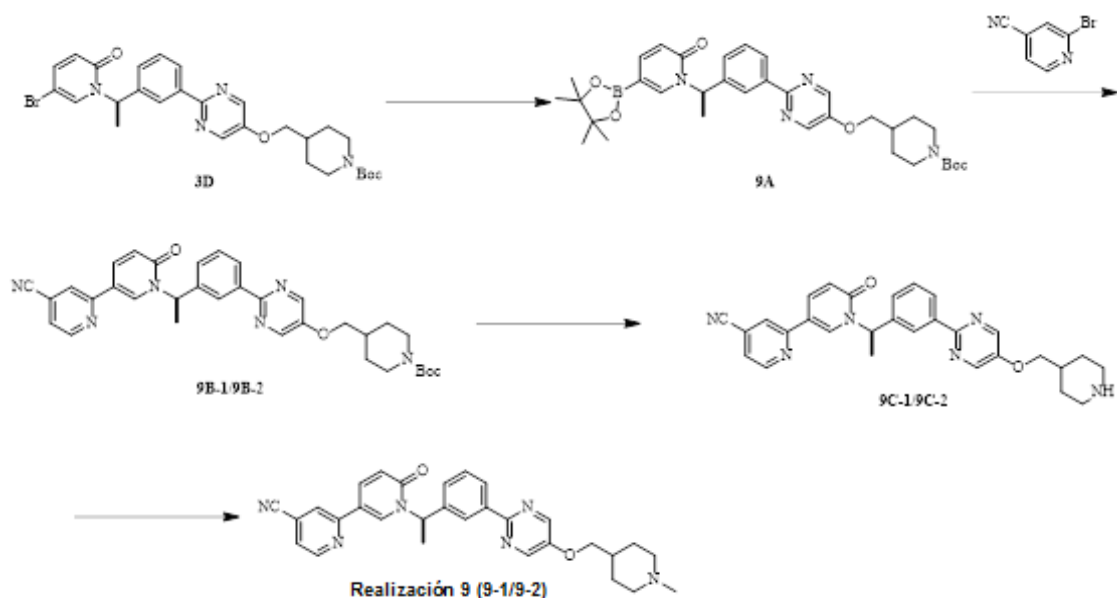
[0170] Realizaciones 8-2

[0171] LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

[0172] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 - 1.74 (m, 2 H) 1.81 - 2.12 (m, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.62 - 2.79 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 2 H) 3.41 (br d, J=11.92 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=6.99 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.53 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=10.48, 2.07 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.20 - 8.34 (m, 2 H) 8.61 - 8.73 (m, 2 H) 10.75 (br s, 1 H)

Realización 9





[0173] Paso A:

[0174] En atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto intermedio 3D (1.00 g, 1.76 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-
 5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (469.28 mg, 1.85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (128.78 mg, 176.00 μmol) y acetato de potasio (518.17 mg, 5.28 mmol) en 1,4-dioxano (15.00 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas, luego se obtuvo el compuesto intermedio 9A en dioxano y se usó
 10 directamente para la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

[0175] Paso B:

[0176] En atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto intermedio 9A (1.09 g, 1.77 mmol) en dioxano, 2-bromopiridina-4-carbonitrilo (485.89 mg, 2.66 mmol), Pd(dppf) Cl₂·CH₂Cl₂
 15 (289.09 mg, 354.00 μmol) y carbonato de potasio (489.26 mg, 3.54 mmol) en 1,4-dioxano (20.00 mL) y agua (4.00 mL) en solución se agitó a 80 °C durante 3 horas. Luego la solución

de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, los racematos se separaron mediante SFC preparativa (columna: AS (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: 5 [0.1% NH₃-H₂O EtOH]; %B: 55%-55%, 8.2 min; 100 min) al compuesto intermedio 9B-1 (líquido oleoso amarillo, 200.00 mg, valor ee 100%, 19.06% de rendimiento, Rt = 2.973 min) y compuesto intermedio 9B-2 (líquido oleoso amarillo, 200.00 mg, valor ee 100%, 19.06% rendimiento, Rt = 3.605min). LCMS (ESI) m/z: 593.1 10 (M+1).

[0177] Paso C

[0178] El compuesto intermedio 9C-1, 9C-2 se preparó de acuerdo con el método de preparación de 1G.

[0179] Paso D:

15 [0180] La realización 9-1, 9-2 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la realización 1.

[0181] Realización 9-1:

[0182] LCMS (ESI) m/z: 507.1 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.80 (br d, J=10.54 Hz, 3 H) 1.88 (d, 20 J=7.28 Hz, 3 H) 2.14 (br t, J=11.17 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.94 (br d, J=11.29 Hz, 2 H) 4.05 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 6.32 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 3 H) 8.27 (s,

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirazol (108.15 mg, 519.80 μ mol), Pd(dppf)Cl₂ (25.36 mg, 34.65 μ mol) y carbonato de sodio (110.19 mg, 1.04 mmol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas, luego la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió agregando agua (60 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). Luego las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (80 mL*2) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto intermedio 10B (líquido oleoso amarillo, 200.00 mg, 95.45% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 557.3 (M+1).

[0187] Paso B:

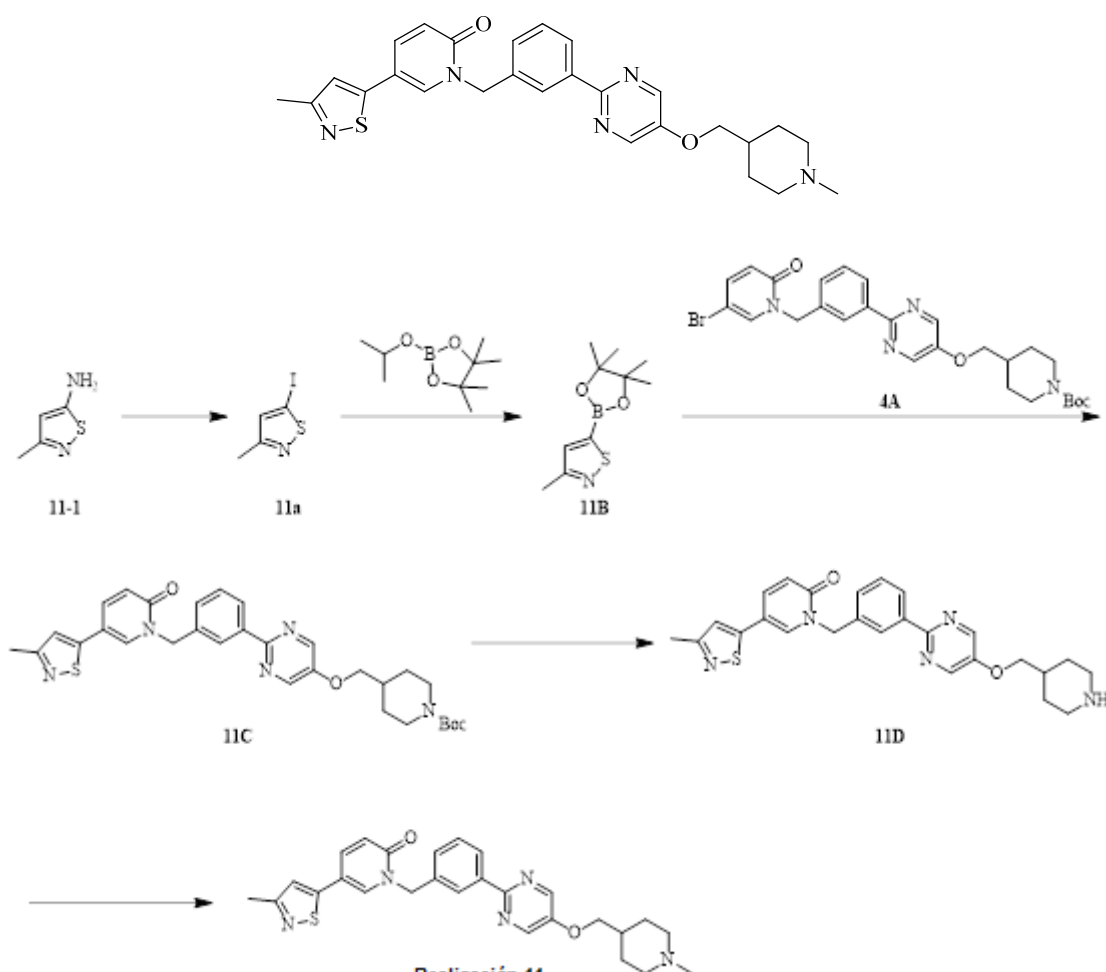
[0188] El compuesto intermedio 10C se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1G.

[0189] Paso C:

[0190] La realización 10 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la realización 1. LCMS (ESI) m/z: 471.2 (M+1). ¹HNMR (400MHz, METANOL-d₄): 1.63 - 1.80 (m, 2 H) 2.09 - 2.25 (m, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.05 (t, J=12.17 Hz, 2 H) 3.55 (d, J=12.67 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.12 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.67 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.81 (dd, J=9.35, 2.57 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.05

(d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H).

Realización 11



5

[0191] Paso A:

[0192] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.52 g, 36.54 mmol) en agua (50 mL) a una solución mixta de 3-metisotiazol-5-amina (5.00 g, 33.19 mmol, sal de clorhidrato) en agua (14.00 mL) y ácido sulfúrico (10.00 mL, 98% de pureza) a 0°. La solución de reacción se agitó a 0 durante 1 hora, luego se añadió una

solución de yoduro de potasio (6.06 g, 36.51 mmol) en agua (35 mL) y la solución se dejó a 80 °C durante 1 hora para la reacción. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con
5 diclorometano (50 mL*2). Luego las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (25 mL*2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 11A (sólido amarillo, 4.00 g,
10 rendimiento de 53.55%). LCMS (ESI) m/z: 225.9 (M+1). ¹HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.39 - 2.48 (m, 3 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H).

[0193] Paso B:

[0194] En atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota un
15 complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (3.66 mL, solución de tetrahidrofurano 1.3 M) a una solución del compuesto intermedio 11A (1.00 g, 4.44 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-1,3,2-dioxaborolano (850 mg, 4.57 mmol) en tetrahidrofurano (5.00 mL) a -25 °C. La solución de reacción
20 se agitó a -25 durante 0.5 horas. Después de la reacción, la solución se detuvo mediante goteo en una solución de ácido acético (0.24 mL) en tetrahidrofurano (0.67 mL), luego se añadieron éter de petróleo (48 mL) y tert-butil metil éter (24 mL) a la solución de reacción. Después de la filtración, se

añadió tert-butil metil éter (32 mL) al filtrado, luego el filtrado se filtró nuevamente y se concentró para dar el compuesto intermedio 11B (líquido oleoso amarillo, 512 mg, 51.22% de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa
5 directamente sin purificación adicional. ¹HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (s, 12 H) 2.46 - 2.48 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H).

[0195] Paso C:

[0196] En atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto
10 intermedio 11B (283.69 mg, 1.26 mmol), compuesto intermedio 4A (500.00 mg, 900.15 μmol), 1,1-di(tert-butilfosfino)ferroceno cloruro de paladio (58.67 mg, 90.02 μmol) y trihidrato de fosfato de potasio (479.44 mg, 1.80 mmol) en tetrahidrofurano (5.00 mL) y agua (1.00 mL) se agitó a 65 °C durante 12 horas.
15 Luego la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Después de que el residuo se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL*2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se
20 filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto intermedio 11C (sólido amarillo, 266.00 mg, rendimiento de 51.51%). LCMS (ESI) m/z: 574.2 (M+1). ¹HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.27 - 1.34 (m, 6 H) 1.60 - 1.64 (m, 10 H)

1.60 - 1.65 (m, 10 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.95 (s, 1 H) 2.46 - 2.52 (m, 3 H) 3.95 - 4.01 (m, 2 H) 5.28 - 5.31 (m, 2 H) 6.71 - 6.77 (m, 1 H) 6.94 - 6.97 (m, 1 H) 7.39 - 7.56 (m, 3 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.37 (s, 2 H) 8.47 (s, 2 H).

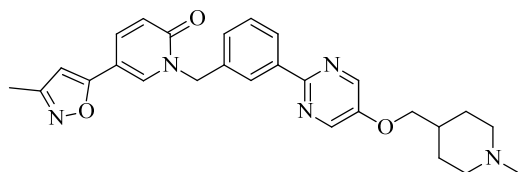
5 [0197] Paso D:

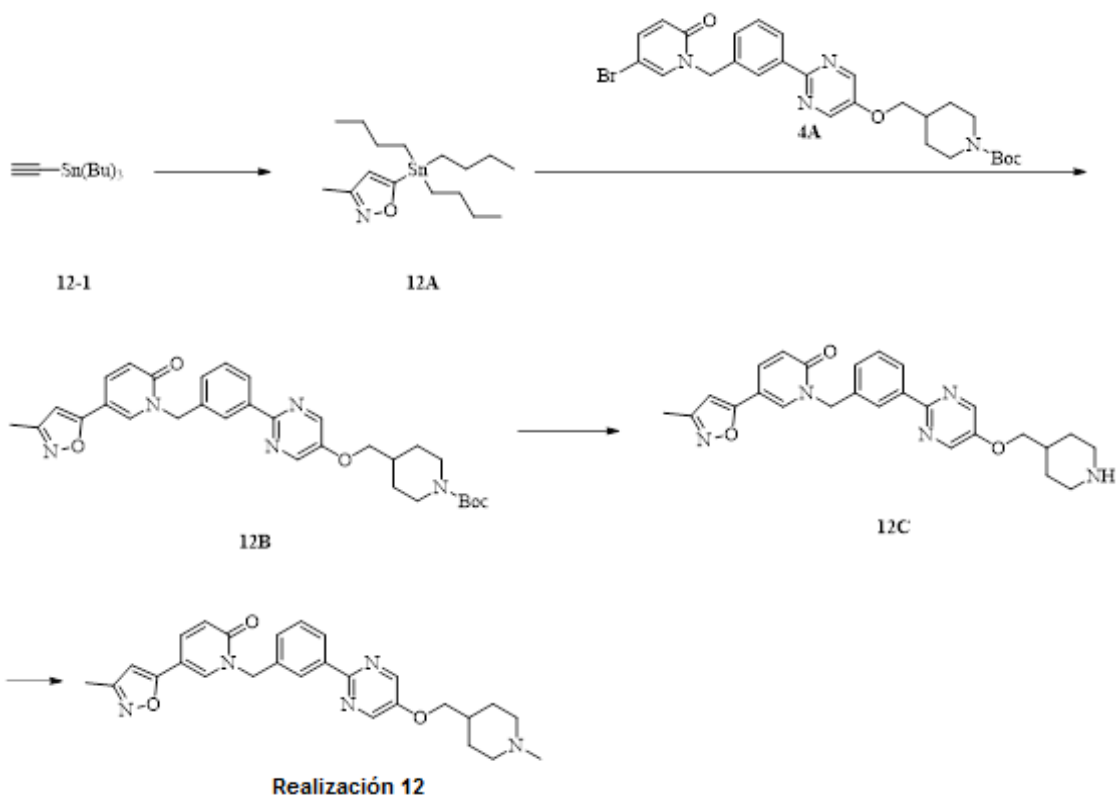
[0198] El compuesto intermedio 11D se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto intermedio 1F. LCMS (ESI) m/z: 474.2 (M+1).

[0199] Paso E:

10 [0200] La realización 11 se preparó de acuerdo con el método de preparación de la realización 1. LCMS (ESI) m/z: 488.2 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (br d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.79 (br d, J=10.04 Hz, 3 H) 2.11 (br s, 2 H) 2.26 - 2.31 (m, 3 H) 2.40 - 2.44 (m, 3 H) 2.89 - 2.97 (m, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.57 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=11.80 Hz, 3 H) 7.79 (dd, J=9.41, 2.64 Hz, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.53 - 8.56 (m, 1 H) 8.62 - 8.66 (m, 2 H).

Realización 12





[0201] Paso A:

[0202] Se añadió trietilamina (32.08 mg, 317.00 μ mol, 43.94 μ L) a una solución de isocianato de fenilo (830.74 mg, 6.97 mmol) en nitroetano (261.77 mg, 3.49 mmol, 249.30 μ L) y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de tributil(etinil) estannano (1.00 g, 3.17 mmol) en tolueno (8.00 mL) a la solución de reacción, seguido de agitación a 50 °C durante 5 horas. La cromatografía de capa fina se utilizó para detectar la finalización de la reacción. Luego se añadió agua (100 mL) a la solución, que luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó luego con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró con un evaporador

rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 12A (líquido oleoso amarillo, 700.00 mg, 42.13% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 373.14 (M+1). ¹HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.82 - 0.85 (m, 9 H) 0.97 - 1.11 (m, 6 H) 1.20 - 1.34 (m, 12 H) 1.49 - 1.52 (m, 3 H) 7.18 - 7.20 (m, 1 H).

[0203] Paso B:

[0204] El compuesto intermedio 12A (200 mg, 348.77 μmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25.27 mg, 36.01 μmol) se añadieron a una solución del compuesto intermedio 4A (200.00 mg, 360.06 μmol) en dioxano (4.00 mL) a 20 °C, luego se calienta a 100 °C y se agita durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía de capa fina se utilizó para detectar la finalización de la reacción. Luego se añadió agua (50 mL) a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró con evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto intermedio 12B (sólido amarillo, 110.00 mg, 42.18% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 557.26 (M+1). ¹HNMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.40 (s, 9 H) 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.70 (br s, 2 H) 3.88 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 6.63 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.50 (dd,

J=9.54, 2.57 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H) 8.38 (s, 2 H).

[0205] Paso C:

[0206] El compuesto intermedio 12C se preparó de acuerdo con
5 el método de preparación del compuesto intermedio 1G. LCMS
(ESI) m/z: 457.21 (M+1).

[0207] Paso D:

[0208] La realización 12 se preparó de acuerdo con el método
de preparación de la realización 1. LCMS (ESI) m/z: 471.23
10 (M+1). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.49
(br s, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 3 H) 1.99 (s, 2 H) 2.24 (s, 3 H)
2.38 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.12 (br d, J=10.92 Hz, 2
H) 5.29 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 7.82 - 7.90
(m, 1 H) 8.29 (br s, 2 H) 8.63 (s, 2 H)

15 **Ensayo 1: actividad de unión del ensayo enzimático c-MET**

[0209] Reactivos y consumibles:

[0210] cMET (Invitrogen PV3143)

[0211] Trazador 236 (Número de lote: 10815978)

[0212] AB Eu-Anti-His (MAb Anti 6HIS-K)

20 [0213] PerkinElmer corporation Envison detección a 665 nm y
615 nm

[0214] Placa de 384 pocillos _checkerboard (PerkinElmer #
6007299)

[0215] Principio experimental:

[0216] El presente experimento utilizó el ensayo de unión de quinasa LanthaScreen™ Eu, como se muestra en la Figura 1, la detección de conjugados de Alexa Fluor o quinasas combinadas con el agente trazador se realizó agregando el anticuerpo
5 marcado con Eu. La unión del agente trazador y el anticuerpo y la quinasa condujeron a un alto estándar de FRET, mientras que el uso de un inhibidor de quinasa en lugar del agente trazador conduciría a la pérdida de FRET.

[0217] Método experimental:

10 [0218] 1) El anticuerpo AB Eu-Anti-His, la enzima Cmet y el agente trazador Tracer236 se diluyeron.

[0219] 2) Preparación del compuesto: se diluyeron 10 mM del compuesto de prueba y el compuesto de referencia con DMSO al 100% a 0.667 mM, luego se usó el sistema de pretratamiento de
15 microplacas completamente automático ECHO para una dilución de 3 veces con 8 gradientes de concentración. Se establecieron pocillos duplicados dobles y cada uno de ellos 75 nL.

[0220] 3) Se añadió la mezcla de 7.5 µL de anticuerpo (1/375 nM) y quinasa (10 nM) a la placa del compuesto, seguido de la
20 adición de 7.5 µL de Trazador (60 nM). Concentración final: cMET: 5 nM, Trazador 236: 30 nM, AB Eu-Anti-His (MAb Anti 6HIS-K): 1/750 nM.

[0221] 4) Después de 60 minutos de incubación a 4, las lecturas de Envision se realizaron con un lector de microplacas multi-

marcado (análisis de datos de valores de señal de 665 nm/615 mm con Prism 5; luz de excitación: espejo láser 446, luz de excitación Em; 615 y 665 nM.

[0222] Resultado experimental: ver tabla 1.

- 5 [0223] Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibidor relativamente fuerte sobre la enzima c-MET.

Tabla 1

Compuesto de prueba	c-MET CI ₅₀ (nM)	Compuesto de prueba	c-MET CI ₅₀ (nM)
Realización 1-2	1.09	Realización 7	15.50
Realización 2-2	9.33	Realización 8-2	3.79
Realización 4	6.16	Realización 10	69.50
Realización 5	2.90	Realización 11	5.00
Realización 6	4.37		

10 **Ensayo 2: Ensayo de efecto inhibitorio sobre la proliferación**

[0224] Reactivos y consumibles:

[0225] 1) Cultivo celular: medio de células DMEM, suero bovino fetal, DPBS

[0226] 2) Línea celular: MHCC97-H

[0227] 3) Reactivo de detección: kit de detección de células vivas CellTiter-Glo

[0228] 4) Otros consumibles y reactivos principales: placa de dilución del compuesto, placa intermedia, placa de prueba, DMSO

[0229] Principio experimental:

[0230] La cantidad de ATP refleja directamente el número de células y el estado de las células, por lo que el número de células vivas podría detectarse directamente midiendo cuantitativamente el ATP. El kit de ensayo de células vivas contiene luciferasa y su sustrato. Con la presencia de ATP, el sustrato catalizado por luciferasa emitirá una señal óptica estable. Por lo tanto, la cantidad de ATP en la célula podría determinarse detectando la intensidad de la señal. La señal luminosa fue proporcional a la cantidad de ATP en la célula, mientras que el ATP se correlacionó positivamente con el número de células vivas, por lo que se pudo detectar la proliferación celular. La placa de ensayo utilizada fue analizada por Envision de PE Corporation.

[0231] Método experimental:

[0232] 1. Preparación de las placas celulares.

[0233] Las células MHCC97-H se sembraron por separado en placas de 384 pocillos, cada una de los cuales contiene 500 células.

Las placas celulares se colocaron y se incubaron en una incubadora de dióxido de carbono durante la noche.

[0234] 2. Preparación del compuesto.

[0235] Se usó Echo para una dilución de 4 veces y se preparó
5 una concentración de 9, lista para el ensayo de pocillos por duplicado doble.

[0236] 3. Tratamiento del compuesto de células.

[0237] Los compuestos se transfirieron a placas celulares a una concentración inicial de 10 μ M. Las placas celulares se
10 incubaron en una incubadora de dióxido de carbono durante 3 días.

[0238] 4. Detección

[0239] El reactivo Promegaer-Glo se añadió a las placas celulares y la placa se incubó a temperatura ambiente durante
15 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia. Para las lecturas se utilizó el analizador de multi-marcado PerkinElmer Envision.

[0240] Resultados experimentales: Ver Tabla 2:

[0241] Conclusión: los compuestos de la presente invención
20 exhiben buena actividad inhibidora contra células MHCC97H.

Tabla 2

Compuesto de prueba	Células MHCC97H CI ₅₀ (nM)	Compuesto de prueba	Células MHCC97H CI ₅₀ (nM)
------------------------	--	------------------------	--

Realización 1	8.80	Realización 7	22.30
Realización 2-2	13.80	Realización 9-2	22.10
Realización 3-2	19.0	Realización 10	166.00
Realización 4	72.90	Realización 11	93.80
Realización 5	58.80	Realización 12	51.40
Realización 6	32.90		

Ensayo 3: Ensayo farmacodinámico del modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células de cáncer de hígado MHCC97H

[0242] Cultivo celular:

- 5 [0243] Las células MHCC97H se cultivaron en una sola capa *in vitro*. La condición de cultivo fue el medio RPMI1640 suplementado con un 10% de suero bovino fetal inactivado por calor, un doble anticuerpo 1% de penicilina-estreptomicina a 37 °C, 5% de dióxido de carbono. La digestión y el tratamiento
- 10 de pasaje con tripsina-EDTA se realizaron dos veces por semana. Cuando las células están en la fase de crecimiento exponencial, las células se recolectaron, se contaron y se inocularon.

[0244] Animales:

[0245] BALB/c ratones nude, machos. 6-8 semanas de edad, pesando 18-22 g.

[0246] Inoculación del tumor:

5 [0247] Se inoculó subcutáneamente 0.2 mL de una suspensión celular que contenía 5×10^6 MHCC97H en la parte posterior derecha de cada ratón. Los fármacos se administraron por grupo después de que el volumen promedio del tumor alcanzó aproximadamente 172 mm³. La agrupación experimental y el
10 esquema de administración se muestran en la tabla a continuación.

[0248] Objetivo del ensayo: investigación de si el crecimiento del tumor fue inhibido, retrasado o curado. Los diámetros del tumor se midieron dos veces a la semana utilizando calibradores
15 vernier. La fórmula para calcular el volumen del tumor es $V = 0.5a \times b^2$, y a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. El efecto antitumoral (TGI) de los compuestos se evaluó mediante T-C (días) y T/C (%).

[0249] Resultados experimentales: ver en la Tabla 3.

20 [0250] Conclusión: los compuestos de la presente invención exhiben una mejor actividad inhibitoria del tumor que Tepotinib en los ensayos farmacodinámicos del modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células de hepatoma MHCC97H.

Tabla 3: Evaluación de la eficacia antitumoral de los fármacos evaluados en el modelo de xenoinjerto de células MHCC97H de cáncer de hígado humano (cálculos basados en el volumen del tumor de 24 días después de la administración del fármaco)

grupo	Volumen de tumor (mm ³) ^a (día 24)	T/C (%)	TGI (%)	Valor <i>p</i> ^b
blanco	2059±305	-	-	-
(Tepotinib)	255±5	12.4	95.6	<0.001
Realización 1-2	153±12	7.4	101.0	<0.001
Realización 8-2	161±6	7.8	100.6	<0.001

5 Observaciones :

a. media ± SEM.

b. El valor *p* se calculó basándose en el volumen del tumor.

[0251] Los compuestos de la presente invención tienen mejor estabilidad metabólica que Tepotinib. Por ejemplo, el $t_{1/2}$ del metabolismo de las partículas hepáticas en las tres especies de humanos, ratas y ratones de la realización 1-2 son 62.1 min, 36.5 min y 49.1 min, respectivamente. Mientras que bajo las mismas condiciones para Tepotinib en las tres especies de humanos, ratas y ratones, el $t_{1/2}$ del metabolismo de las partículas hepáticas es de 48.3 min, 10.5 min y 12.4 min, respectivamente. Los compuestos de la presente invención tienen un tiempo medio y tiempo de acción extendidos sobre el

objetivo, una estabilidad metabólica mejorada y una actividad inhibidora más excelente. La prolongación del tiempo medio mantendría la concentración en la sangre durante más tiempo. Por lo tanto, en comparación con otros medicamentos en el
5 tratamiento del tumor, los compuestos reducirían la dosis y el intervalo entre dosis, de modo que el cumplimiento del paciente mejoraría significativamente.

[0252] Desde entonces, cuando c-MET se combinó con HGF, activó las vías MAPK, PI3K/AKT, CDc42/Rac1 y otras vías, llevando a
10 la supervivencia y proliferación de las células tumorales, acelerando así la velocidad de crecimiento del tumor. Por lo tanto, el compuesto de piridona como inhibidor de c-Met tiene grandes perspectivas de aplicación en fármacos terapéuticos dirigidos, como cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células
15 no pequeñas y cáncer gástrico. Especialmente en el tratamiento del cáncer de hígado, este compuesto tiene un efecto terapéutico preciso en el cáncer de hígado con alta expresión de c-Met. Por lo tanto, se espera que el compuesto de piridona como inhibidor de c-Met en la presente invención sea un nuevo
20 fármaco terapéuticamente más eficaz que otros productos similares en vista de su notable actividad inhibitoria *in vivo* e *in vitro*, así como su buena estabilidad metabólica.