

Inhibidor JAK y método de preparación del mismo

CAMPO TÉCNICO

La presente invención pertenece al campo de la medicina y particularmente, se relaciona con un inhibidor JAK y un método de preparación del mismo.

ANTECEDENTES

La vía de señales JAK-STAT es una vía de transducción de señales estimulada por las citocinas para participar en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, inmunoregulación y muchos otros procesos biológicos importantes. En comparación con otras vías de señalización celular, tal tipo de vía de señalización tiene un proceso de transmisión relativamente simple, y consiste principalmente de tres componentes, a saber, receptores relacionados con la tirosina quinasa, quinasa JAK y factor de transcripción STAT.

Receptor asociado con la tirosina quinasa, muchas citocinas y factores de crecimiento conducen señales a través de la vía de señalización JAK-STAT que incluye interleuquina 2-7 (IL-2-7), GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos), GH (hormona de crecimiento), EGF (factor de crecimiento epidérmico), PDGF (factor derivado de plaquetas e IFN (interferón), y similares. Estas citocinas y factores de crecimiento tienen receptores correspondientes en la membrana celular. Las características comunes de estos receptores es que el receptor no tiene actividad cinasa en si mismo, pero tiene el centro de unión a la tirosina quinasa JAK en su dominio intracelular. Después de unirse a un ligando, el receptor es activado por la quinasa de Janus JAK vinculado al mismo para fosforilar los residuos de tirosina de varias proteínas diana, de esta forma consiguiendo la

transmisión intracelular de señales desde el intracelular.

La quinasa de Janus (JAK) y muchas quinasas son receptores de membrana celular que se denominan colectivamente como receptores tirosina quinasa (RTK); mientras que JAK es un tipo de tirosina quinasa no-transmembrana. JAK es la abreviación de Quinasa de Janus; Janus es el dios que se hacía cargo de los comienzos y los finales. La razón por la que se le llama quinasa de Janus es que la JAK no solo puede fosforilar receptores de citocina unidos al mismo, sino que también puede fosforilar múltiples moléculas de señal que contienen dominios SH2 específicos. La familia de proteínas JAK incluye 4 miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2; tienen 7 dominios de homología de JAK (JH) en la estructura, En donde el dominio JH1 es un dominio de quinasa, El dominio JH2 es un dominio de quinasa “Falso”; JH6 y JH7 son dominios de unión al receptor.

El factor de transcripción STAT se denomina “transductores de la señal y activadores de la transcripción”. Tal como el nombre lo sugiere, STAT juega un rol crítico en la transducción de señales y la activación transcripcional. En la actualidad, 6 miembros de la familia STAT han sido descubiertos, a saber, STAT1-STAT6. La proteína STAT se puede dividir en las siguientes secciones funcionales diversas en su estructura: Secuencia conservada N-terminal, dominio de unión a ADN, dominio SH3, Dominio SH2 y dominio de activación de la transcripción C-terminal. La zona más conservadora en secuencia y la más importante en función es el dominio SH2 el cual tiene una secuencia central “GTFLLRFS” la misma que el dominio SH2 de la cinasa tirosina Scr.

La vía de señalización JAK-STAT tiene amplias funciones, y participa en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, inmunoregulacion y otros varios procesos biológicos importantes. Actualmente, las investigaciones relacionadas con las enfermedades y la innovación en medicamentos están enfocadas en las enfermedades inflamatorias y tumorales. Las enfermedades inflamatorias incluyen la

artritis reumatoide, dermatitis canina, psoriasis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, y las enfermedades tumorales se relacionan principalmente con la Mielofibrosis, policitemia vera y trombocitopenia idiopática. Además, la mutación de la molécula JAK en si misma llevará además a leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), carcinoma ductal de mama y cáncer de pulmón de Células No pequeñas (NSCLC), y similares.

El inhibidor de JAK podría inhibir la cinasa JAK selectivamente para bloquear la vía de JAK-STAT. Actualmente, los inhibidores JAK que han sido aprobados por la FDA incluyen Tofacitinib, Ruxolitinib, Oclacitinib, y Baricitinib. Oclacitinib es un inhibidor JAK novedoso, y mientras puede inhibir las funciones de las citoquinas dependientes JAK1 en algunas reacciones antialérgicas, inflamatorias y de prurito. Las investigaciones muestran que después de haber administrado una dosis vía oral de 0.4-0.6 mg/kg dos veces al día en animales de laboratorio (perros), Oclacitinib es seguro y efectivo en el tratamiento del prurito provocado por la dermatitis atópica, y muestra una mejor eficacia que los corticosteroides orales, como por ejemplo la prednisona. Durante el tratamiento, la administración de Oclacitinib puede aliviar la picazón dentro de 24 horas, y más de un 50% de las reacciones de prurito han sido aliviadas en el séptimo día en un 70% de los animales de laboratorio. Oclacitinib ha sido aprobado por la FDA en 2013 para ser utilizado en el control del prurito y dermatitis atópica provocada por la dermatitis alérgica de la familia de los caninos, actualmente. Sin embargo, aunque Oclacitinib tiene una mejor eficacia para la dermatitis alérgica de los perros domésticos. Debido a que Oclacitinib tiene poco efecto sobre las citocinas que no participan en la activación de JAK1, Oclacitinib solo puede inhibir la liberación de un medio alérgico a la reacción anafiláctica, y no puede bloquear directamente la unión del medio alérgico a los receptores relacionados, que por consiguiente no pueden bloquear el desarrollo y la progresión de la dermatitis alérgica, limitando así el alcance de La aplicación de oclacitabina. Otro Inhibidor de

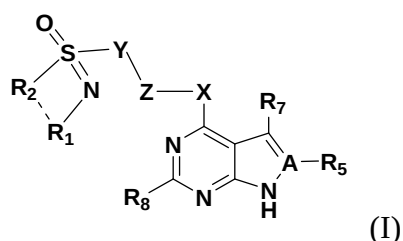
JAK Baricitinib es un Inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2; IC50 es respectivamente 5,9 nM y 5,7 nM, que es 70 y 10 veces más alrededor de la selectividad que actúa sobre JAK3 y Tyk2, mientras que no tiene efecto Inhibidor sobre C-Met y Chk2. Baricitinib es un tipo de medicamento para la artritis reumatoide desarrollado por Eli Lilly and Company en conjunto con su partner Incyte, y tiene relativamente una indicación única. Otras indicaciones, tales como la psoriasis y la nefropatía diabética de Baricitinib están en curso del desarrollo clínico de Fase II. Para mejorar los defectos del arte previo y expandir el campo de aplicación de tal tipo de inhibidores JAK, la presente invención proporciona un inhibidor JAK que puede ser aplicado en humanos y animales; y el inhibidor tiene las ventajas de tener buena eficacia, amplio rango de acción y baja toxicidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un inhibidor JAK, y otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación de un inhibidor JAK.

Los objetivos de la presente invención se pueden conseguir mediante las siguientes soluciones técnicas:

La presente invención proporciona un compuesto representado por la formula general I:



En donde A se selecciona de C o N; cuando A es N, R₅ está ausente; cuando A es C, R₅ se selecciona de: H, Halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo

sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o no sustituido.

Preferentemente, R_5 se selecciona de: H, C_{1-3} alquilo, y $-OC_{0-2}$ alquilo.

Más preferiblemente, el R_5 se selecciona de: H, y $-CH_3$.

X se selecciona de: $-O-$ o $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{|}}N-\overset{\xi}{\underset{\xi}{|}}$; R se selecciona de: H, alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, alqueno C_{1-10} lineal o ramificado, alquino C_{1-10} lineal o ramificado, arilo C_{6-18} , heterocicloarilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo $-OC_{0-10}$, y $-O$ heterocicloalquilo; H en el átomo de carbono se puede sustituir por uno de los siguientes grupos: deuterio, hidroxilo, halógeno, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, $-N$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), alquilo $-OC_{0-10}$, cicloalquilo C_{3-10} , $-O$ heterocicloalquilo, $-N$ heterocicloalquilo, $-S$ heterocicloalquilo, arilo C_{6-18} , $-N$ heterocicloarilo, $-O$ heterocicloarilo, o $-S$ heterocicloarilo; en donde, una porción alquilo de los grupos puede estar opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes grupos: $-SO_2$, $-SO_2N$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}) SO_2 (alquilo C_{0-10}), $-CON$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}), CO (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}) COO (alquilo C_{0-10}), $-OCON$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), halógeno, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-N$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), alquilo $-OC_{0-10}$, arilo C_{6-18} , $-N$ heterocicloarilo, $-O$ heterocicloarilo o $-S$ heterocicloarilo;

Preferentemente, X se selecciona de: $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{|}}N-\overset{\xi}{\underset{\xi}{|}}$; R se selecciona de: H, alquilo C_{1-10} lineal, y cicloalquilo C_{3-10} ; H en el átomo de carbono puede ser sustituido por uno de los siguientes grupos: deuterio, hidroxilo, halógeno, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-3} lineal, $-N$ (alquilo C_{0-3}) (alquilo C_{0-3}), alquilo $-O$ C_{0-6} , y cicloalquilo C_{3-8} ; en donde, el resto alquilo de los grupos se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: $-SO_2$, $-SO_2N$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}) SO_2 (alquilo C_{0-10}), $-CON$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}), CO (alquilo C_{0-10}), $-N$ (alquilo C_{0-10}) COO (alquilo C_{0-10}), $-OCON$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo C_{0-10}), halógeno, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-N$ (alquilo C_{0-10}) (alquilo

C₀₋₁₀), alquilo -OC₀₋₁₀, arilo C₆₋₁₈, -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo.

Más preferentemente, X se selecciona de: $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{---}\text{N}\text{---} \\ | \\ \text{---}\text{---} \end{array}$; R se selecciona de alquilo C₁₋₆ lineal; H en el átomo de carbono se puede sustituir por uno de los siguientes grupos: deuterio, hidroxilo, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo C₁₋₃ lineal, y cicloalquilo C₃₋₆;

En realizaciones preferidas de la presente invención, X es $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{---}\text{C}\text{---} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{N-CH}_3 \\ | \\ \text{---}\text{---} \end{array}$.

Y se selecciona de: $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{---}\text{C}\text{---} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$; R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de: H, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₁₀ lineal, cicloalquilo C₃₋₁₀, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, haloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquilo -OC₀₋₁₀, -S(O)_m alquilo C₀₋₁₀ -SO₂N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀)C(=O) (alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀)C(=O)O(alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀)C(=O)N(alquilo C₀₋₁₀), -C(=O) alquilo C₀₋₁₀, -C(=O) alquilo OC₀₋₁₀, -C(=O)N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), -O heterocicloalquilo, -N(alquilo C₀₋₁₀) heterocicloalquilo, -N(alquilo C₀₋₁₀) heterocicloarilo, -S heterocicloarilo o -O heterocicloarilo, en donde, el heterocicloalquilo se puede sustituir por uno o más de los siguientes grupos: oxígeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₈, C(=O)alquilo OC₀₋₁₀, C(=O)N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀) o alquilo SO₂C₁₋₁₀, en donde, el resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, alquilo -OC₁₋₁₀, -N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), -C(=O)N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀), alquilo C(=O)OC₀₋₁₀, arilo C₆₋₁₈ heterocicloalquilo o heterocicloarilo, m es cualquier número natural entre 0-6, tales como, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

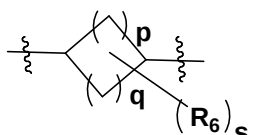
Preferentemente, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de: H, halógeno, alquilo -CN, C₁₋₆ lineal, y cicloalquilo C₃₋₆; el resto alquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, alquilo -OC₁₋₁₀, -N(alquilo C₀₋₁₀)

(alquilo C₀₋₁₀), arilo C₆₋₁₈, heterocicloalquilo o heterocicloarilo; m se selecciona de 0, 1, 2, 3 o 4;

Más preferentemente, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de: H; m se selecciona de 0, 1, o 2;

Z se selecciona de: alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, alqueno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, alquino C₁₋₁₀ lineal o ramificado, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂, alcoxi C₁₋₂₀, cicloalcoxi C₃₋₁₂, heterocicloalquilo (-N, -O, y -S), arilo C₆₋₁₈, -N heterocicloarilo, -S heterocicloarilo, o -O heterocicloarilo, dicianato aromático, heterodico aromático y triciclo, en donde el resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: -N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀) , -CON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀) , -N(alquilo C₀₋₁₀)CO(alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀) COO(alquilo C₀₋₁₀), -OCON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), halógeno, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo -OC₀₋₁₀, alquilo C₆₋₁₈, -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo.

Preferentemente, Z se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalcoxi C₃₋₁₂; en donde el resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: -N(alquilo C₀₋₁₀) (alquilo C₀₋₁₀) , -CON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀)CO(alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀) COO(alquilo C₀₋₁₀), -OCON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), halógeno, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo -OC₀₋₁₀, alquilo C₆₋₁₈, -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo.

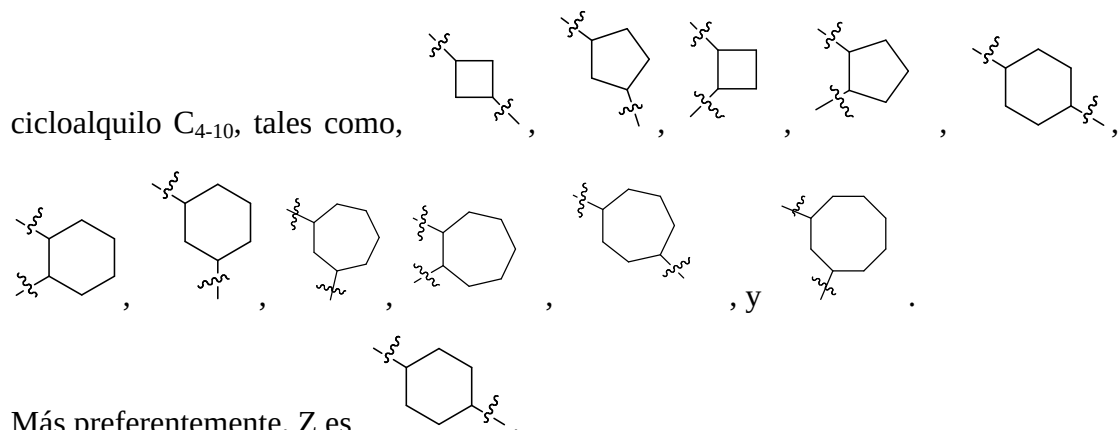


Más preferentemente, Z es $(R_6)_s$, en donde p es cualquier número natural entre 0-4; q es cualquier número natural entre 0-4; p y q no son 0 al mismo tiempo; R₆ es un sustituyente de H en uno o más átomos de carbón del cicloalquilo; R₆ se selecciona de alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, y s es un número natural entre 0-8; tales como, 0, 1, 2, 3, 4, y 5.

Preferentemente, R₆ se selecciona de: alquilo C₁₋₃.

Más preferentemente, R_6 se selecciona de: $-CH_3$, y $-CH_2CH_3$.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, Z se selecciona de:

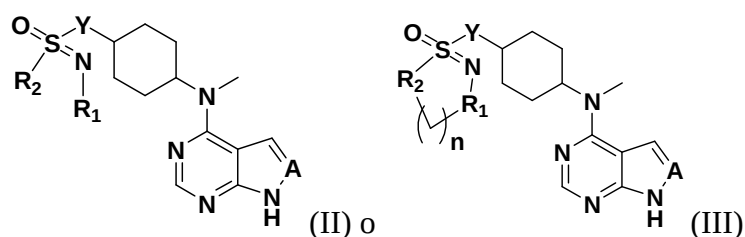


R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de: H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, no heterocicloarilo sustituido o no sustituido, heterocicloarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o no sustituido.

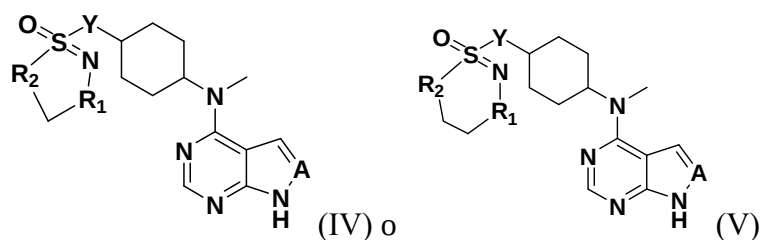
Preferentemente, R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de: H, halógeno, alquilo C_{1-3} , y alquilo $-O C_{0-2}$

Más preferentemente, R_7 y R_8 , se seleccionan independientemente de: H, y $-CH_3$.

El compuesto de la presente invención tiene la siguiente estructura:



en donde, n es un número natural negativo entre 1-4; preferentemente, n es 1 o 2, en este momento, el compuesto representado por III tiene la siguiente fórmula estructural:

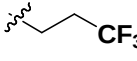
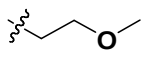


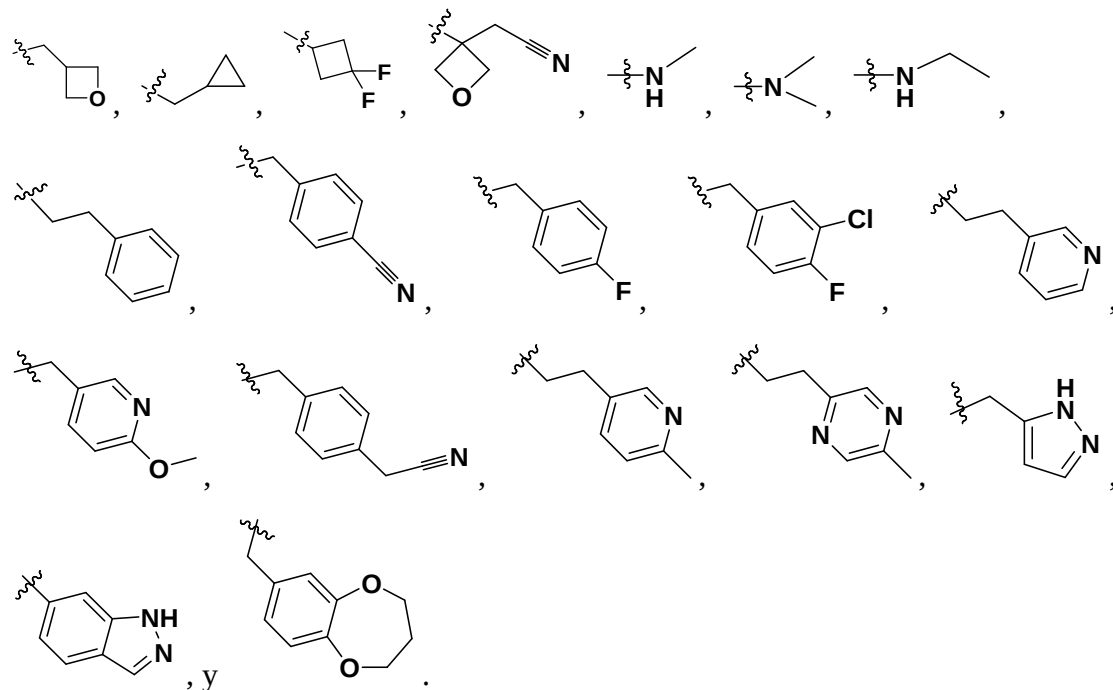
R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de: H, halógeno, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo -OC₀₋₁₀, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo -S heterocicloalquilo, arilo C₆₋₁₈, -N heterocicloarilo, -S heterocicloarilo o -O heterocicloarilo, en donde, H en el átomo de carbono o nitrógeno se puede sustituir por los siguiente grupos: deuterio, hidroxilo, halógeno, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo C₁₋₆ lineal, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), alquilo -OC₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo, -S heterocicloalquilo, arilo C₆₋₁₈ (ej., fenilo), -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo; en donde H en el arilo C₆₋₁₈ (ej., fenilo) o heterocicloarilo se puede sustituir por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, alquilo C₁₋₄ lineal, -N (alquilo C₀₋₁₀)SO₂(alquilo C₀₋₁₀), -CON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), N-(alquilo C₀₋₁₀)CO(alquilo C₀₋₁₀), -N(alquilo C₀₋₁₀)COO(alquilo C₀₋₁₀), -OCON(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), alquilo -OC₀₋₁₀, -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo, o en donde los átomos de carbono adyacentes del arilo C₆₋₁₈ (ej. fenilo) y heterocicloarilo forman cicloalquilo C₃₋₈, -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo, -S heterocicloalquilo, o -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo, -S heterocicloarilo; o entre los átomos R_1 , R_2 , S y N forman un anillo heterocíclico; preferentemente, el anillo heterocíclico es un heterociclo de cinco miembros o un heterociclo de seis miembros.

Preferentemente, R_1 se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆ lineal, cicloalquilo C₃₋₆; y H en el átomo de carbono se puede sustituir por los siguientes grupos: deuterio, hidroxilo, halógeno, -CN, -OCF₃, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), alquilo -OC₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo, y arilo C₆₋₁₈ (Ej., Fenilo).

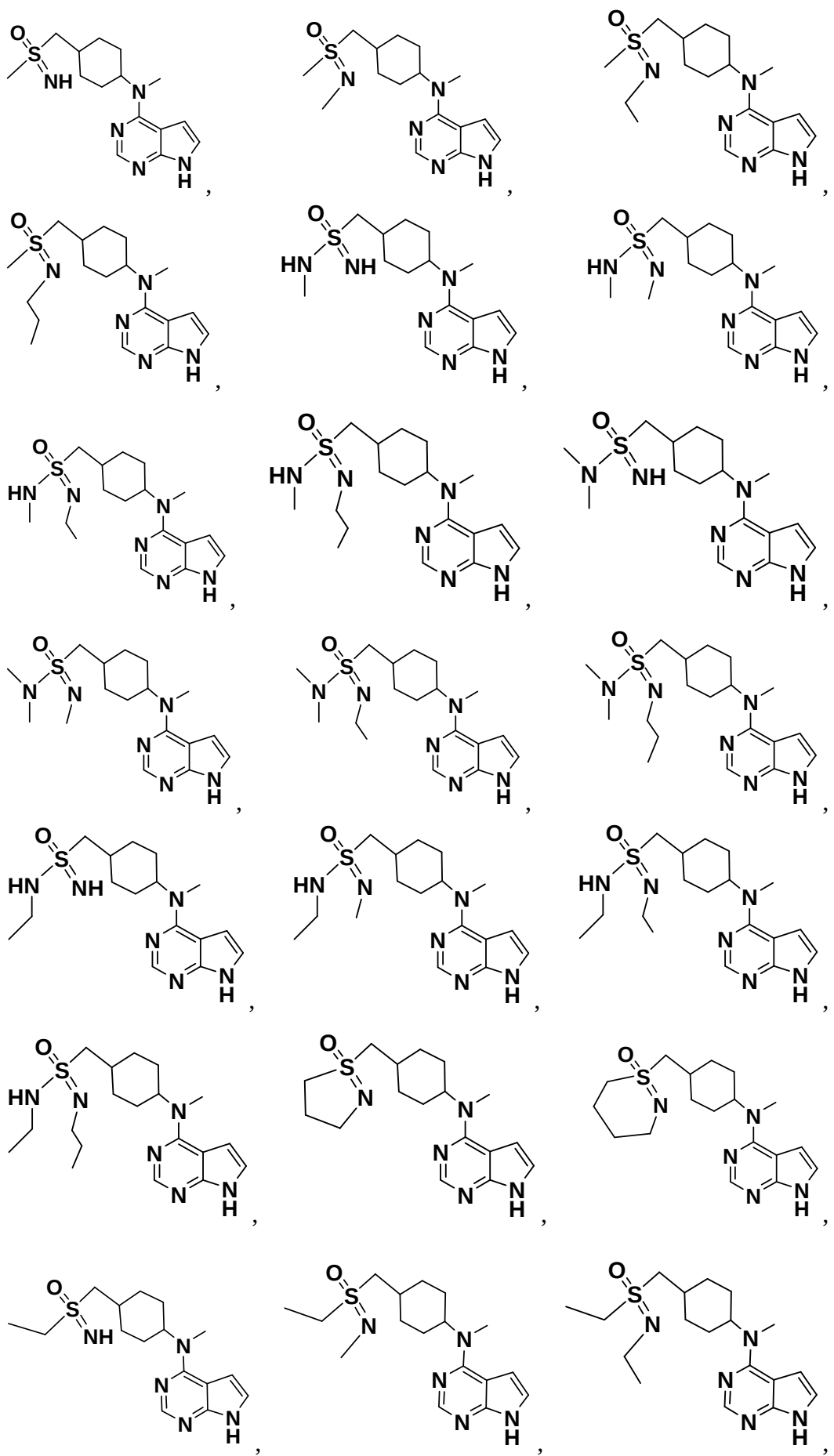
Más preferentemente, R₁ se selecciona de: H, -CH₂-, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃,  ;

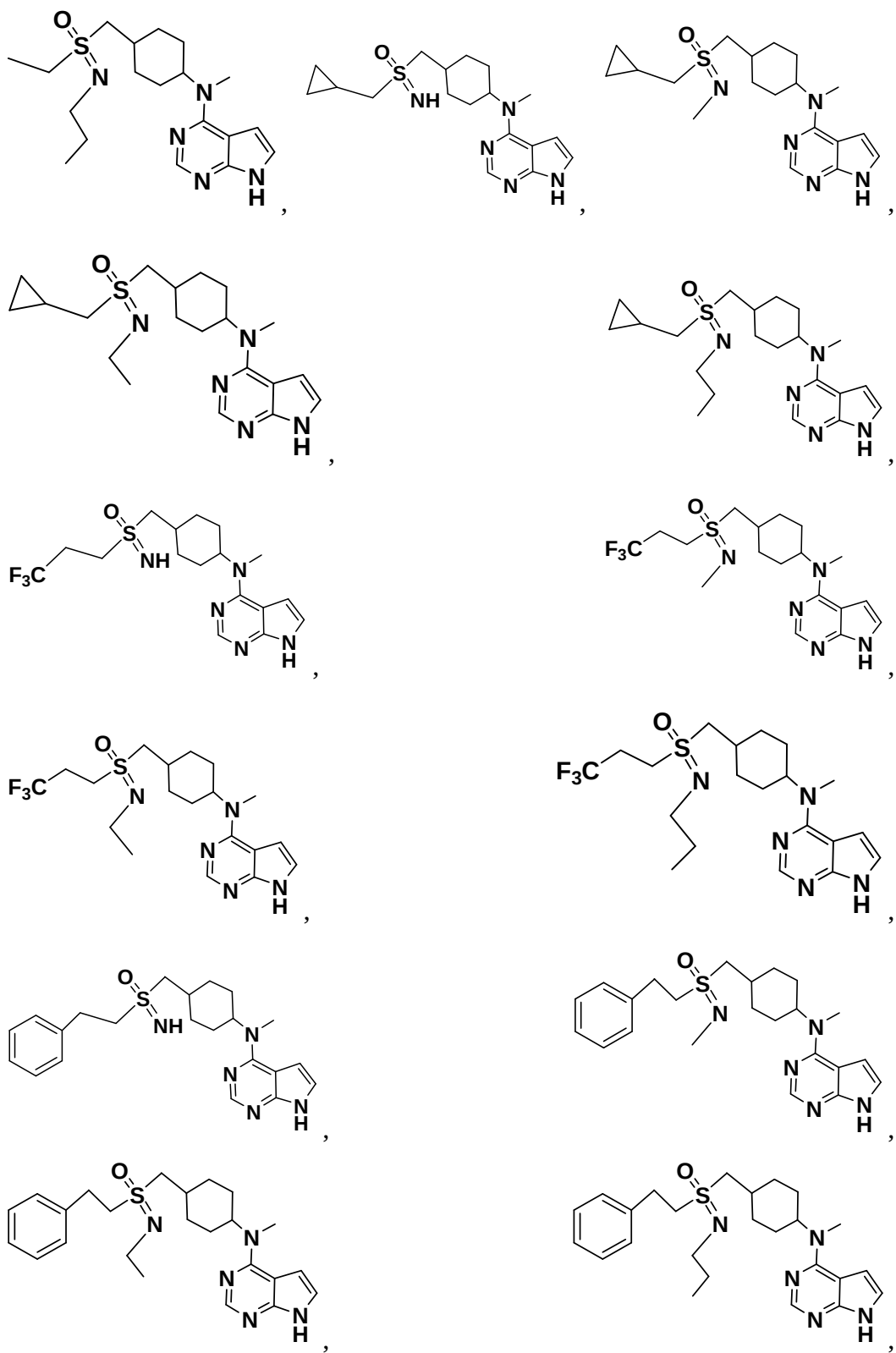
R₂ se selecciona de: alquilo C₁₋₆ lineal, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), arilo C₆₋₁₈ (ej: fenilo), -N heterocicloarilo; H en el átomo de carbono o nitrógeno se puede sustituir por uno o más de los siguientes grupos: deuterio, hidroxilo, halógeno, -CN, OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, alquilo C₁₋₃ lineal, -N(alquilo C₀₋₁₀)(alquilo C₀₋₁₀), alquilo -OC₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo, arilo C₆₋₁₈ (ej: fenilo), -N heterocicloarilo, -O heterocicloarilo o -S heterocicloarilo; átomos de carbono adyacentes en el fenilo o heterocicloarilo forman cicloalquilo C₃₋₈, -O heterocicloalquilo, -N heterocicloalquilo, -S heterocicloalquilo, o -N heterocicloarilo, y -O heterocicloarilo.

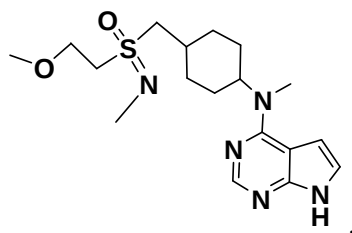
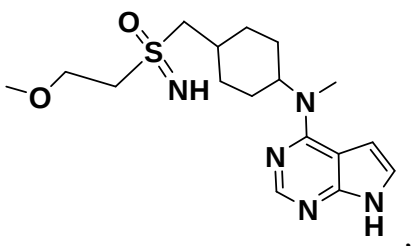
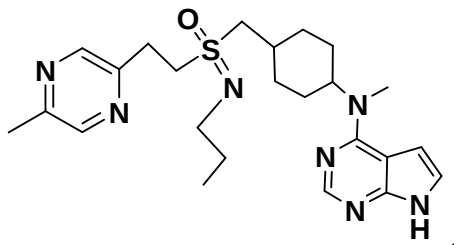
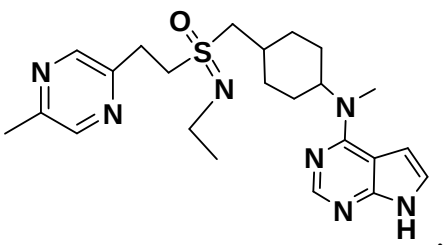
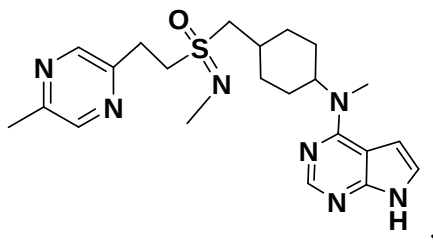
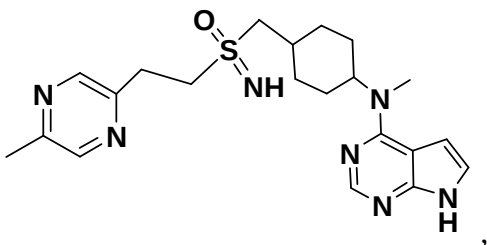
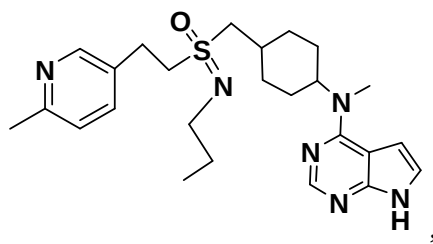
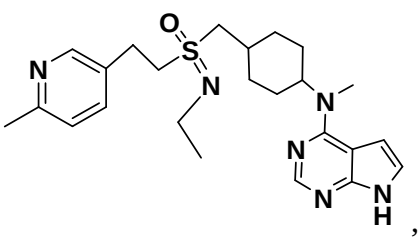
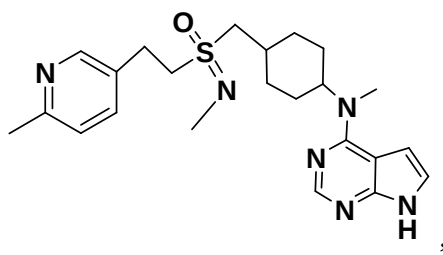
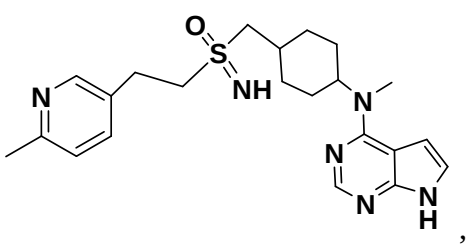
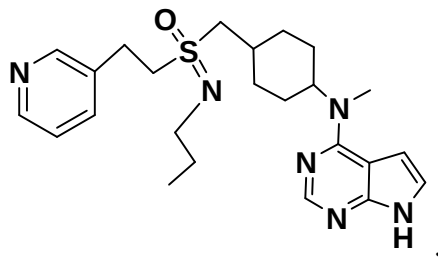
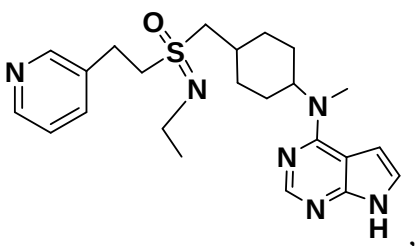
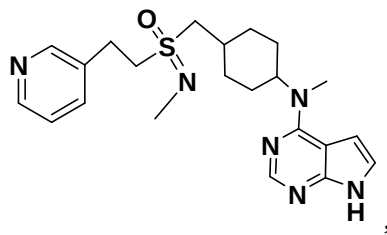
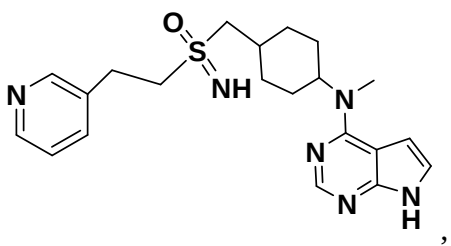
Más preferentemente, R₂ se selecciona de: -CH₂-, , CF₃, ,

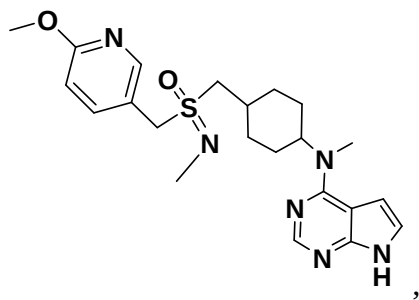
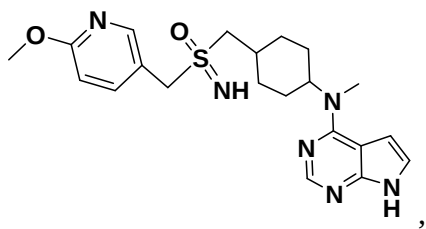
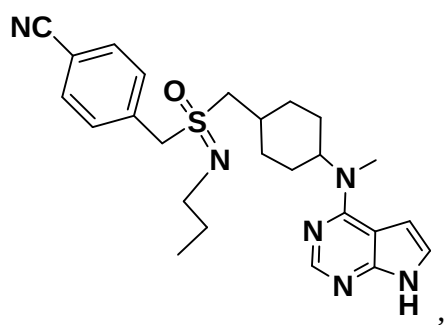
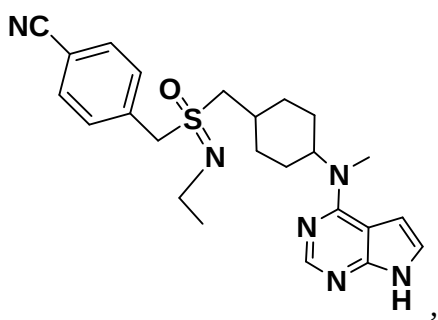
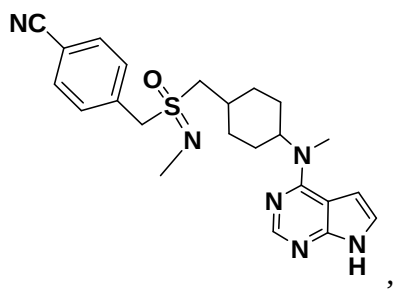
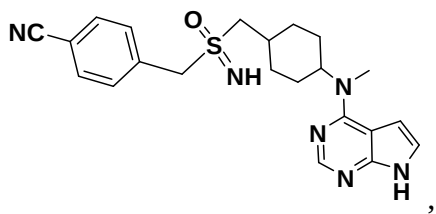
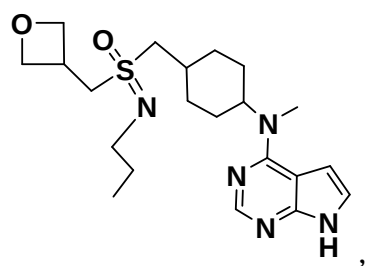
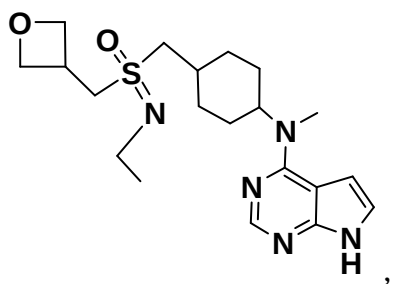
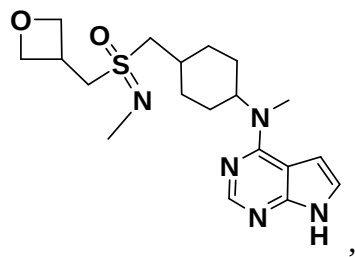
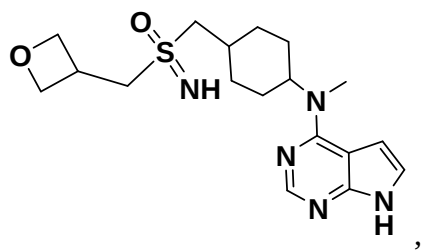
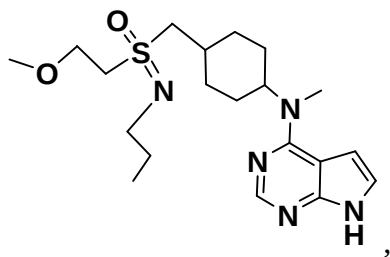
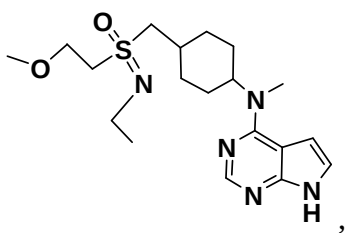


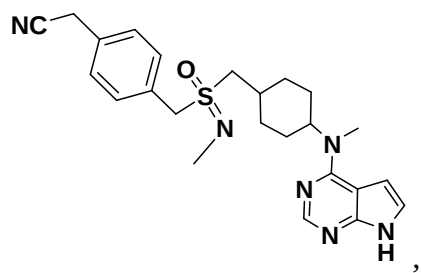
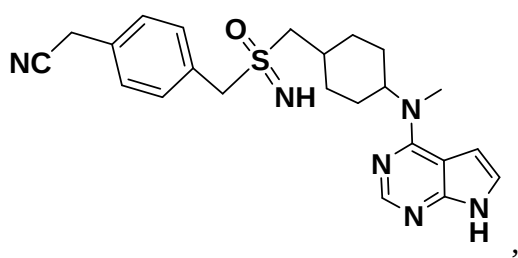
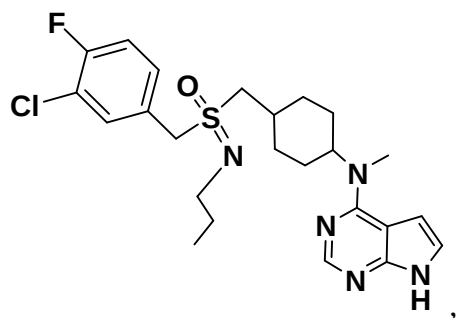
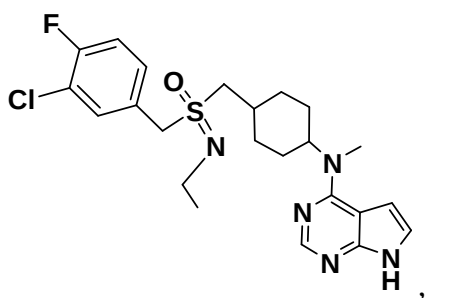
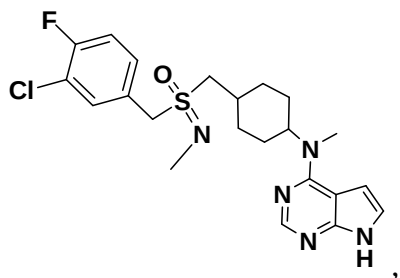
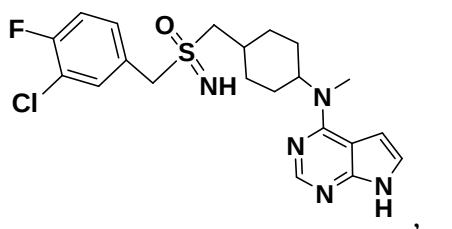
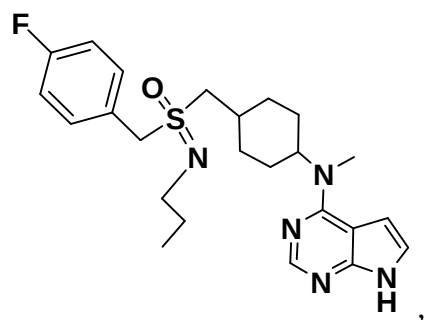
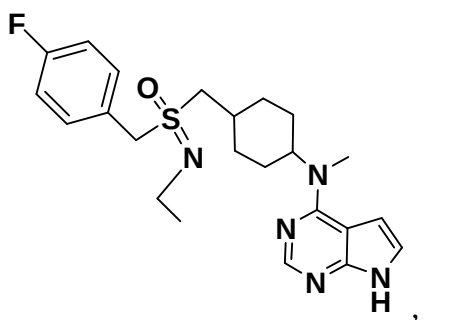
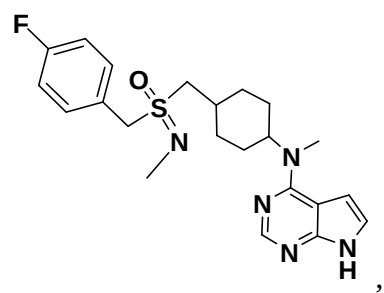
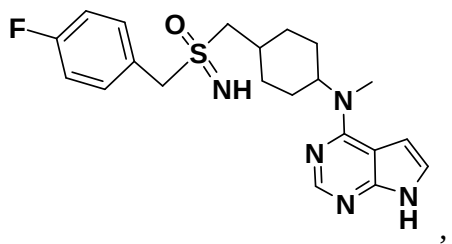
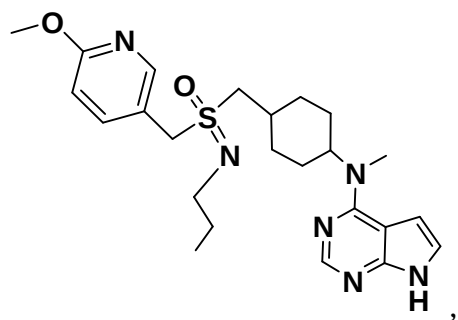
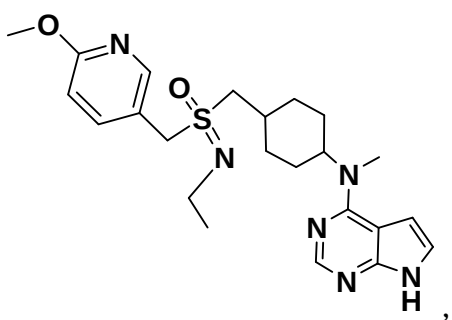
En las realizaciones detalladas de la presente invención, se proporcionan los siguientes compuestos específicos:

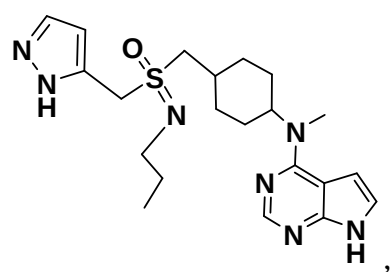
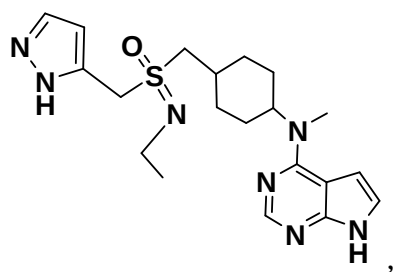
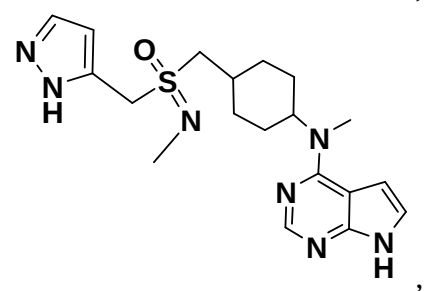
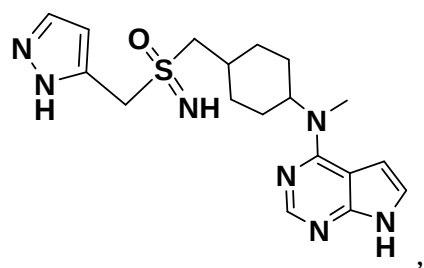
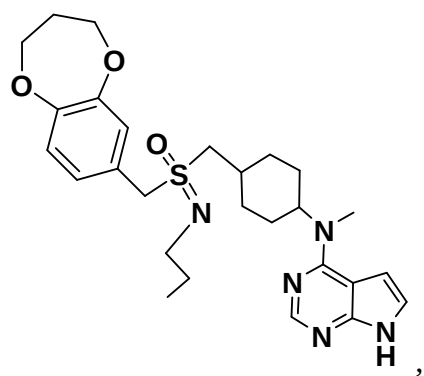
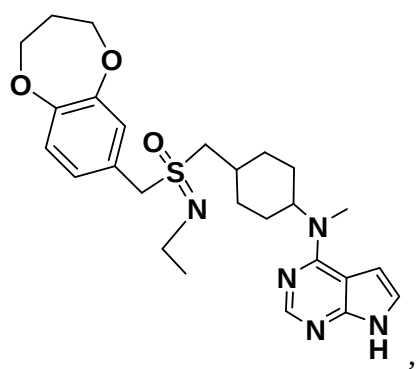
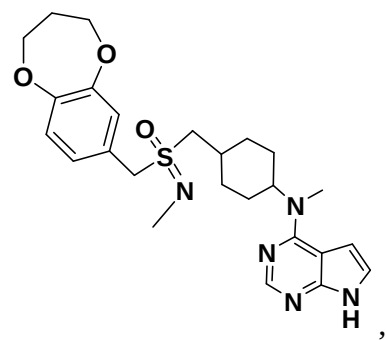
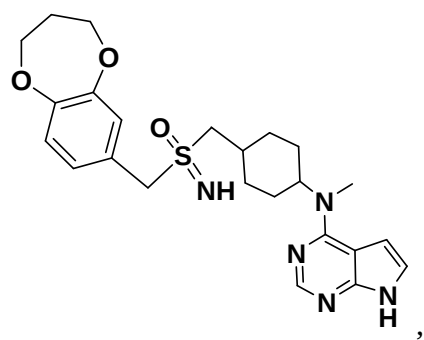
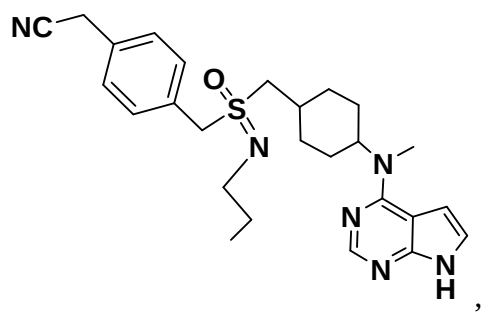
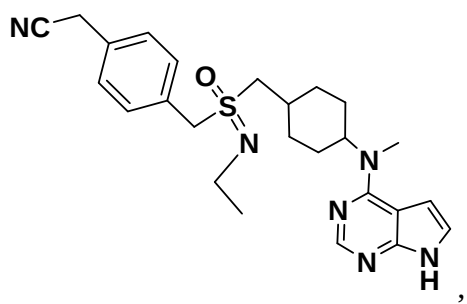


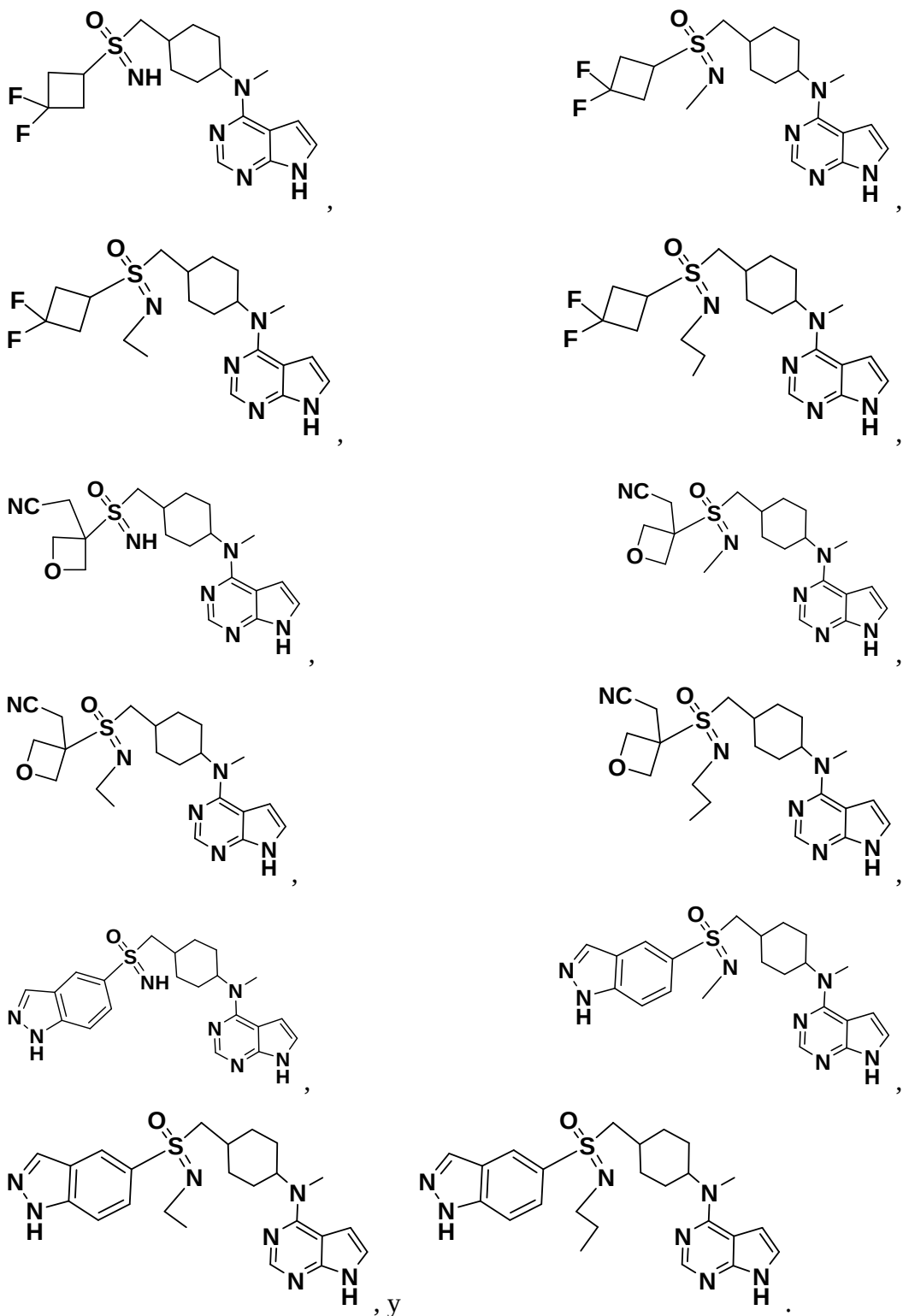








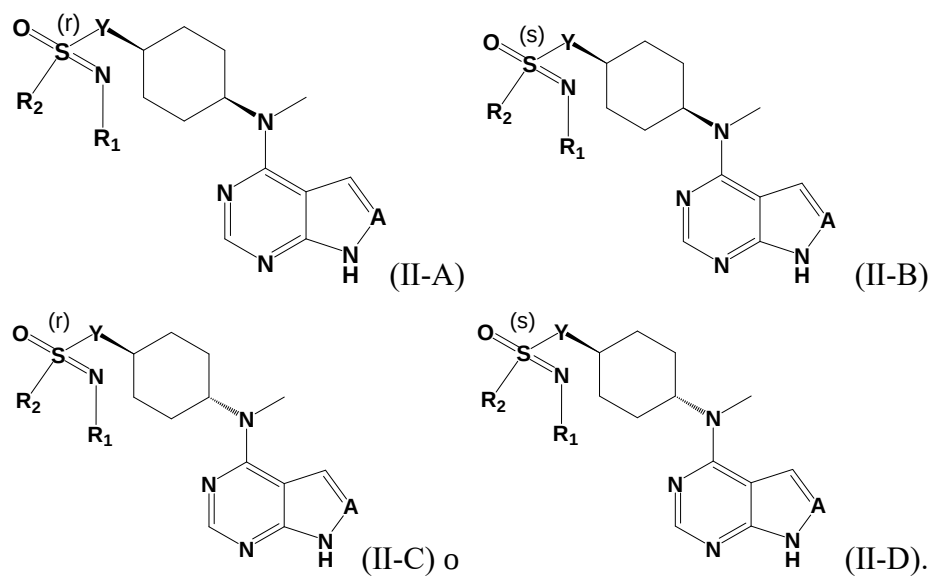




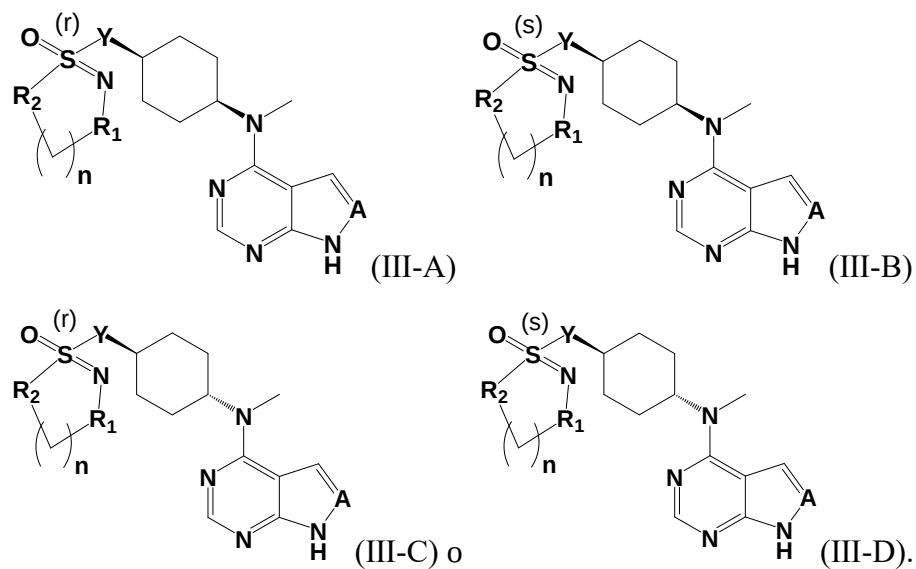
El compuesto representado por la fórmula general I además incluye o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, profármaco, metabolito, solvato o compuesto deuterado del mismo.

En una realización de la presente invención, el estereoisómero del compuesto

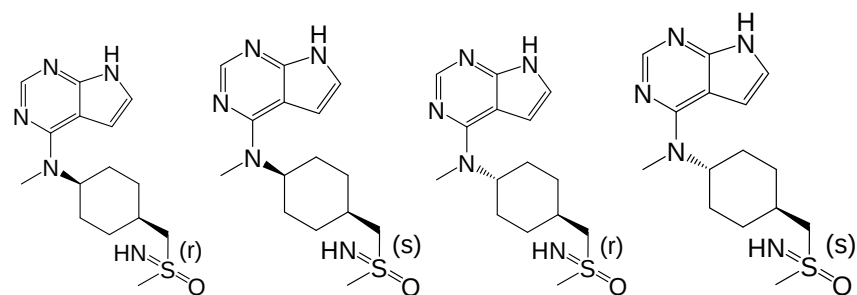
representado por la formula general I tiene la siguiente estructura:

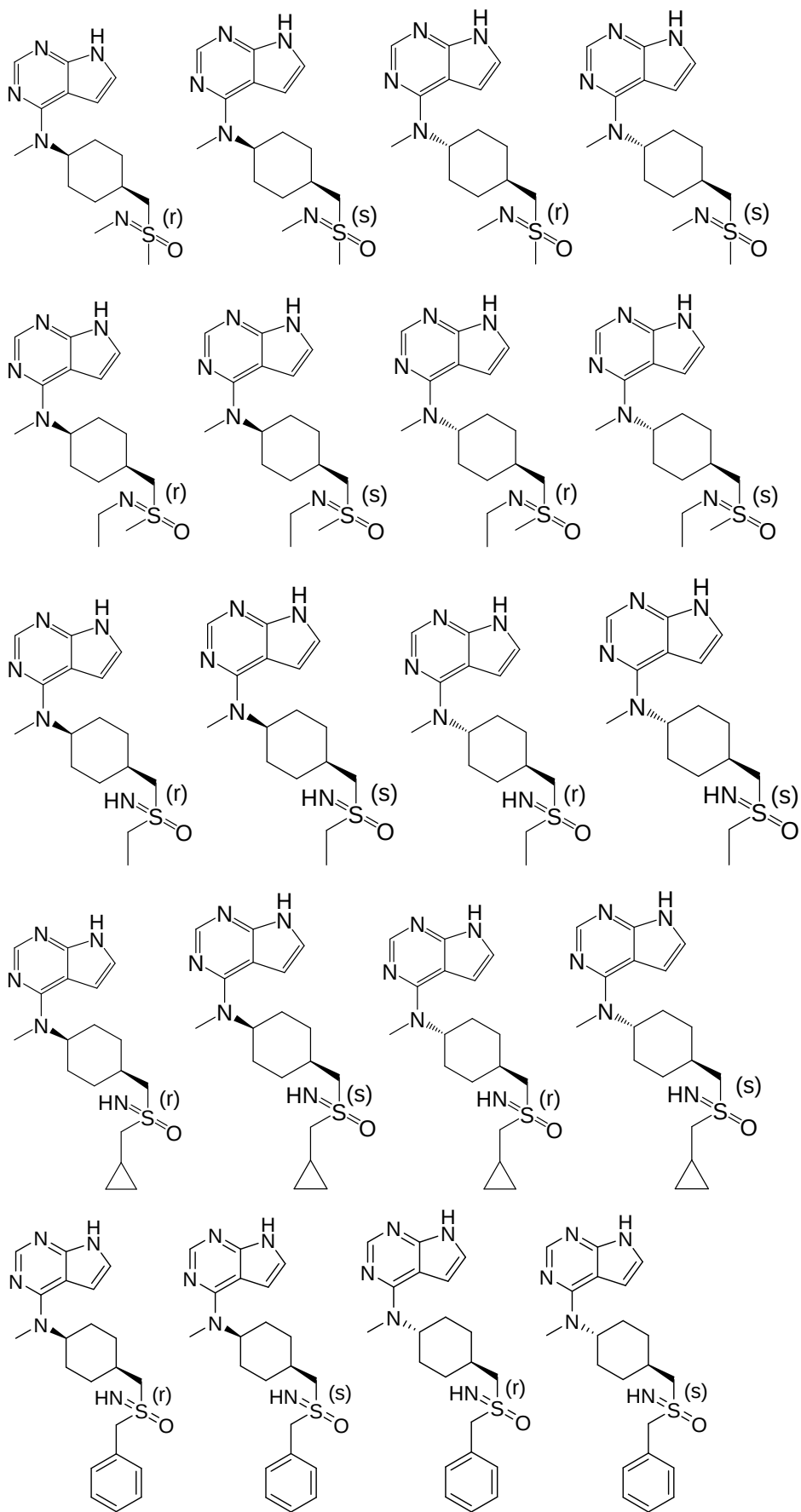


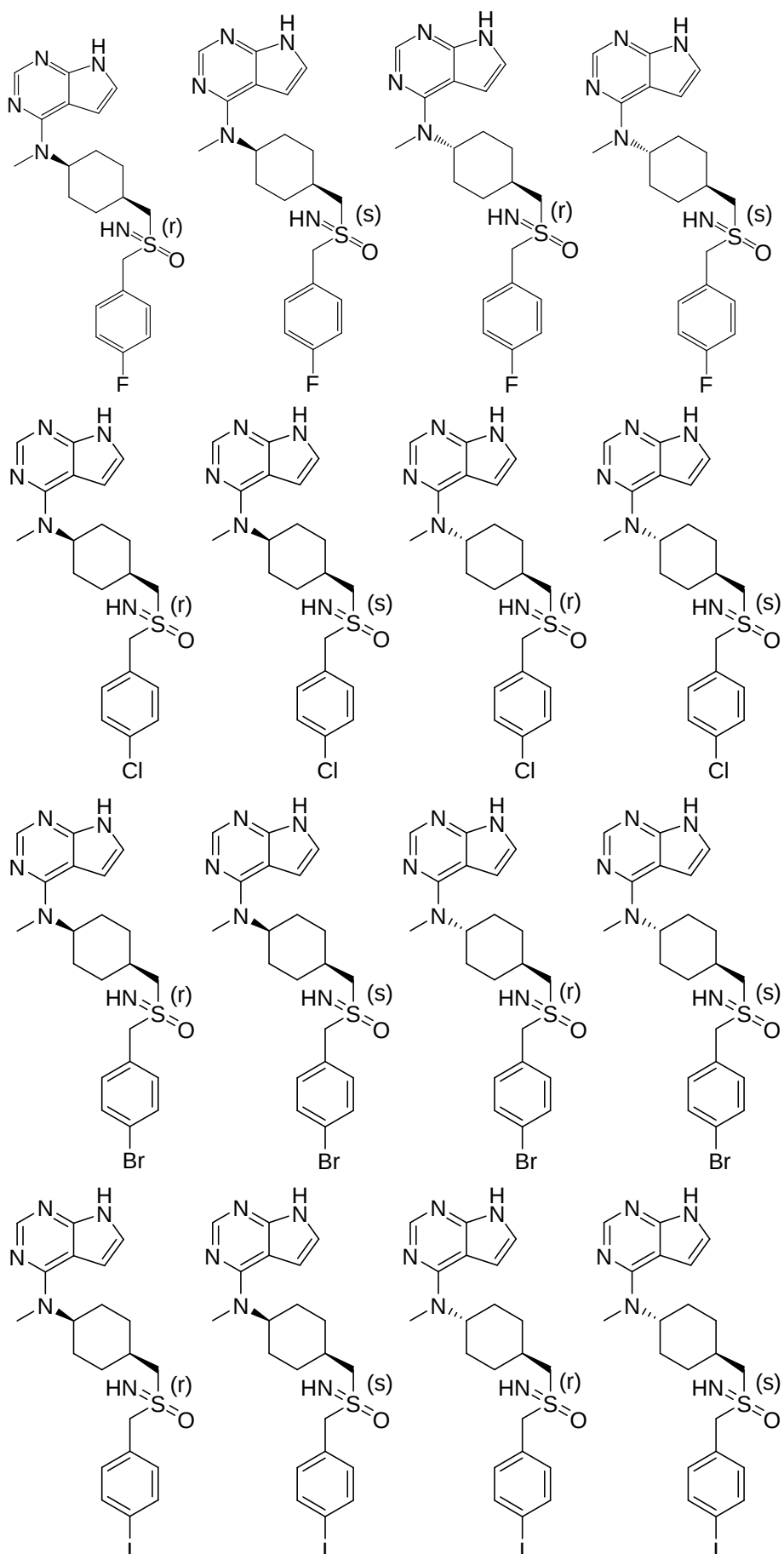
En otra realización de la presente invención, el estereoisómero del compuesto representado por la formula general I tiene la siguiente estructura:

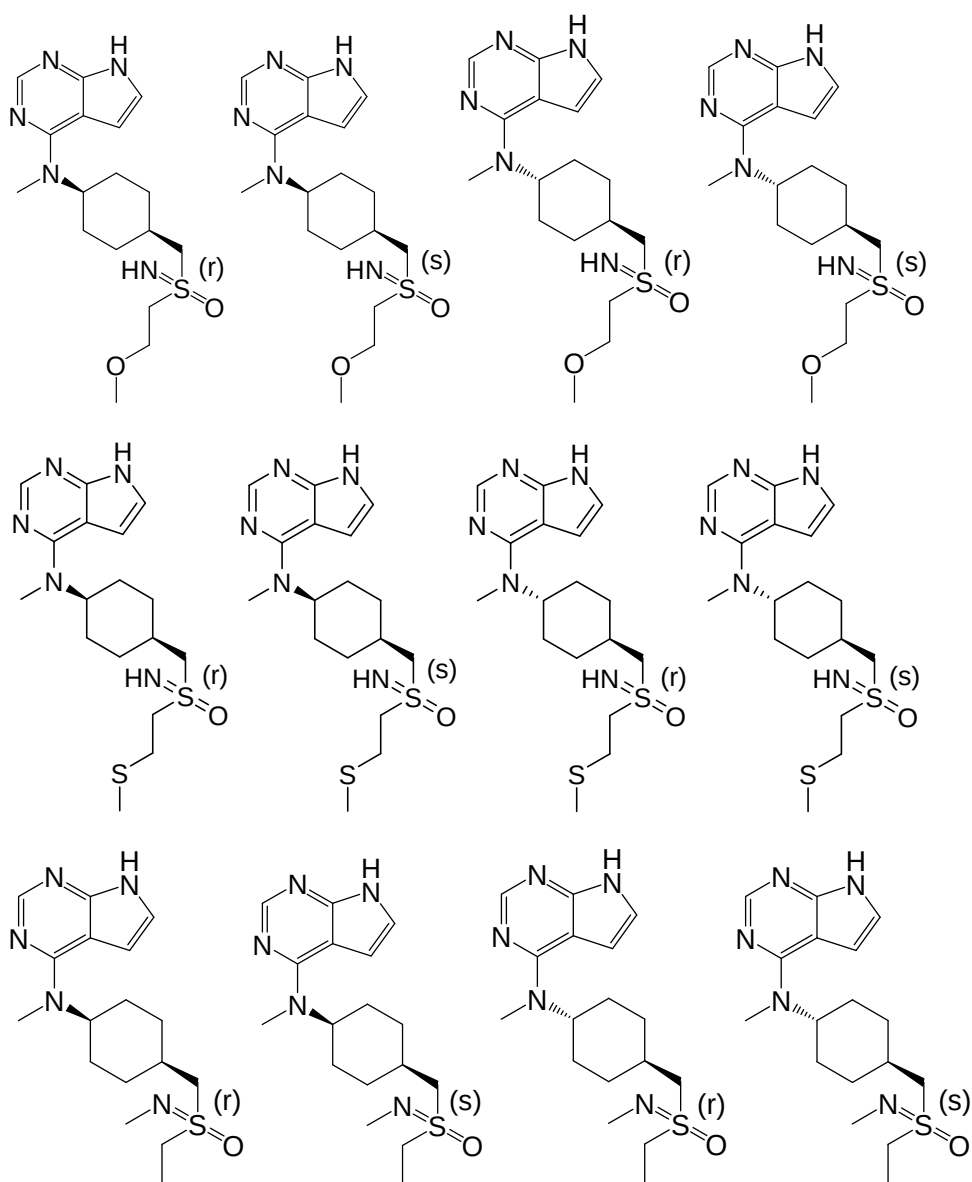


En realizaciones detalladas de la presente invención, se proporciona un estereoisómero del siguiente compuesto específico:

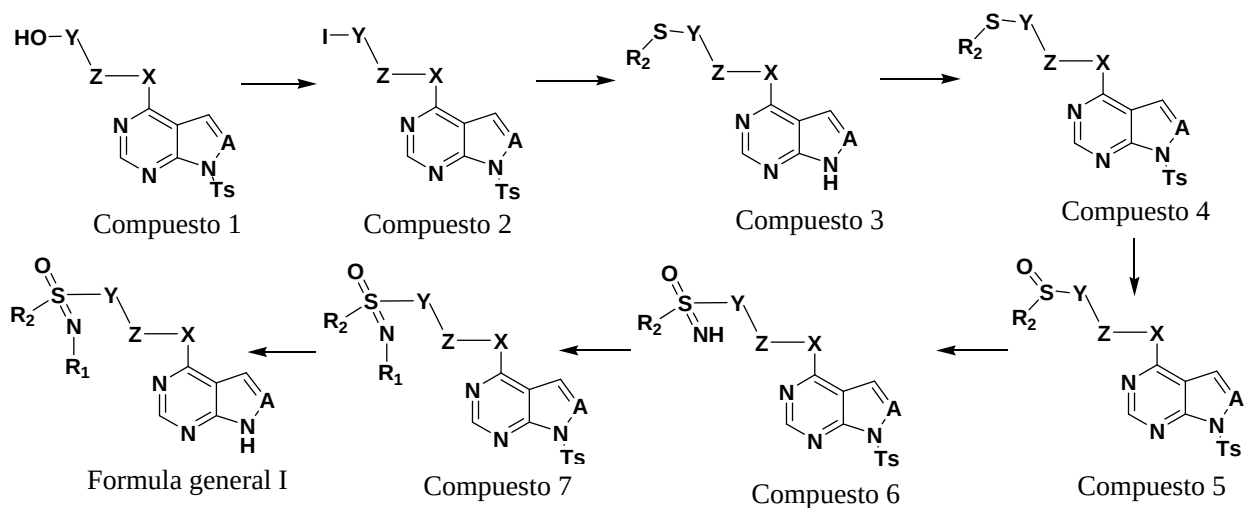








El compuesto representado por la formula general I en la presente invención se puede preparar mediante la siguiente ruta de reacción:



(1) disolver un compuesto 1 en un disolvente 1, añadir trietilamina y cloruro de paratoluensulfonilo para agitación durante 20 -24 horas a temperatura ambiente, concentrar, añadir un agente yodante, calentar hasta 60 -70 °C y agitar durante 8 -9 horas para obtener un compuesto 2;

(2) disolver el compuesto 2 a un disolvente 2, añadir alquiltiolato sódico, llevar a cabo una reacción durante 20 -24 horas, filtrar y concentrar para obtener un compuesto 3;

(3) disolver el compuesto 3 en un disolvente 3, añadir trietilamina y cloruro de paratoluensulfonilo para agitación durante 20 -24 horas a temperatura ambiente, y separar para obtener un compuesto 4;

(4) disolver el compuesto 4 en un disolvente 4, añadir ácido metacloroperbenzoico (m-CPBA), llevar a cabo una reacción durante 1 -2 horas, extraer para recoger una fase orgánica, lavar y secar la fase orgánica, filtrar y concentrar para obtener un compuesto 5;

(5) disolver el compuesto 5 en un disolvente 5, añadiendo Diacetato de yodobenceno ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) y carbamato de amonio, llevando a cabo una reacción durante 30 -35 min, concentrando bajo presión reducida para obtener un compuesto 6;

(6) disolver el compuesto 6 y polialdehído a un disolvente 6, calentar hasta 90 -95°C, llevar a cabo una reacción durante 20 -24 horas, concentrar, extraer para recoger una fase orgánica, lavar con agua y secar la fase orgánica, filtrar y concentrar para obtener un compuesto 7; y

(7) disolver el compuesto 7 y Carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en un disolvente 7, llevar a cabo una reacción durante 3 -4 horas a 40 -50°C, filtrar y concentrar para obtener el compuesto representado por la fórmula general I

Los disolventes 1 -7 en la etapa de preparación anterior se seleccionan independientemente de uno o una combinación de dos o más de: diclorometano

(DCM), acetona, tetrahidrofurano (THF), alcohol metílico y ácido fórmico; preferiblemente, el disolvente 1 es DCM; el disolvente 2 es THF; el disolvente 3 es DCM; el disolvente 4 es THF; el disolvente 5 es alcohol metílico; el disolvente 6 es ácido fórmico; y el disolvente 7 es una solución mixta de THF y alcohol metílico.

Preferentemente, el tiempo de agitación a temperatura ambiente en el paso (1) es de 24 horas, y el agente de yodación es yoduro sódico.

El tiempo de reacción en el paso (2) es 24 horas.

La separación en el paso (3) se realiza mediante aislamiento de cromatografía de columna

Después de añadir m-CPBA en la etapa (4), el material mixto se somete a reacción durante 1 hora en un baño de hielo a 0°C; luego el líquido de reacción se apaga mediante una solución saturada de NaHCO₃, se extrae por DCM, y las capas orgánicas se mezclan, y luego se lavan con solución salina saturada, y se secan mediante Na₂SO₄ anhidro, y finalmente se filtran.

El polialdehído en la etapa (6) es preferiblemente paraformaldehído; el líquido de reacción se concentra, y luego se regula por una NaHCO₃ saturada a pH = 7 -8, se extrae por acetato de etilo; y las capas orgánicas se mezclan, y luego se lavan con solución salina saturada, y se secan por Na₂SO₄ anhidro, y finalmente se filtran.

La temperatura de reacción en el paso (7) es 40°C, y el tiempo de reacción es 3 horas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica; y la composición farmacéutica contiene un compuesto representado por la formula general I, y además contiene un adyuvante farmacéuticamente aceptable; y el adyuvante se selecciona de: un vehículo, un diluyente, un adhesivo, un lubricante y un agente humectante. Preferentemente, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto representado por la formula general I. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser utilizada por si sola o en combinación con otros inhibidores JAK.

Preferentemente, la composición farmacéutica se puede administrar en humanos y/o animales.

La composición farmacéutica es adecuada para la administración gastrointestinal o no gastro intestinal, tales como, administración intravenosa, intramuscular, intracutánea y subcutánea. Por lo tanto, preferiblemente, la composición farmacéutica incluye además un antioxidante, un agente tampón, un agente bacteriostático, y un soluto que hace formulaciones y sangre de un sujeto y similares isotónico, así como una suspensión estéril acuosa y no acuosa que puede incluir un agente de suspensión, un solubilizador, un espesante, un estabilizador y un conservante.

El compuesto de la presente invención se puede preparar en las siguientes formas de formulaciones farmacéuticas: jarabe, elixir, agente de suspensión, polvo, gránulo, tableta, cápsula, pastilla para chupar, solución acuosa, crema, pomada, loción, gel, emulsión y similares.

La formulación farmacéutica es preferentemente una unidad de forma farmacéutica. En dicha forma, la formulación se subdivide en una unidad de dosis que contiene una cantidad apropiada de ingredientes activos La unidad de forma farmacéutica puede ser una capsula, tableta o cualquier forma farmacéutica; además, la forma farmacéutica puede ser además una formulación envasada, tales como una tableta, una capsula y polvo envasado en un vial o una ampolla.

La cantidad de ingredientes activos en la unidad de dosis de la formulación se puede cambiar o ajustar entre 0,1mg a 1000mg; y se determina de acuerdo con la aplicación específica y eficacia de los ingredientes activos. De ser necesario, la composición puede además incluir otros agentes terapéuticos adecuados.

La presente invención proporciona una aplicación del compuesto representado por la fórmula general I o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, profármaco, metabolito, solvato o compuesto deuterado del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con transductores de señal de

cinasa activada por Janus y activadores de transcripción (JAK-STAT).

La presente invención proporciona una aplicación del compuesto representado por la fórmula general I o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, profármaco, metabolito, solvato o compuesto deuterado del mismo en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria o cáncer en humanos y/o animales.

La presente invención proporciona una aplicación de un compuesto representado por la fórmula general I o una sal, estereoisómero, éster, profármaco, solvato o compuesto deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria y cáncer en seres humanos y/o animales.

Preferentemente, la enfermedad inflamatoria incluye artritis reumatoide, dermatitis canina, psoriasis, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; y el cáncer comprende mielofibrosis, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia granulocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer pancreático.

Para el término alquilo C_{0-10} en la presente invención, alquilo C_0 se refiere a H. Por lo tanto, alquilo C_{0-10} incluye H, alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , alquilo C_7 , alquilo C_8 , alquilo C_9 , y alquilo C_{10} .

El término cicloalquilo C_{3-10} en la presente invención incluye cicloalquilo C_3 , cicloalquilo C_4 , cicloalquilo C_5 , cicloalquilo C_6 , cicloalquilo C_7 , cicloalquilo C_8 , cicloalquilo C_9 , y cicloalquilo C_{10} .

El término halógeno en la presente invención incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención incluye una sal de adición de ácido y una sal de adición de álcali.

La sal de adición de ácido incluye, pero no se limita a sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y ácido fosfónico; y sales de ácidos orgánicos, tales

como ácido monocarboxílico alifático y ácido dicarboxílico, ácido parafínico sustituido con fenilo, ácido hidroxiparafínico, ácido alcanodioico, ácido aromático y sales de ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Por lo tanto estas sales incluyen pero no están limitados a sulfatos, piro-sulfatos, disulfatos, sulfitos, hidrosulfuros, nitratos, ácido fosfórico, fosfato monohidroxílico, fosfatos dihidricos, metafosfatos, pirofosfatos, hidroccloruros, hidrobromuros, yodatos, acetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, ácido octanodioico, sebacatos, fumaratos, maleatos, mendelatos, benzoatos, benzoatos clorados, metilbenzoatos, bintbenzoatos, ftalatos, sulfonatos de benceno, tosilatos, acetatos de fenilo, citratos, lactatos, maleatos, tartratos y mesilatos, y además incluyen sales de aminoácidos, tales como sales de arginina, gluconatos, galactonatos y similares. La sal de adición de ácido se puede preparar mediante una forma convencional, es decir, una forma de poner en contacto una forma de álcali libre con suficiente cantidad de ácido requerida para formar una sal. La forma de sal se deja en contacto con álcali para regenerar una forma de álcali libre, y el álcali libre se aísla por una forma convencional.

La sal de adición de álcali y metal o amina forman hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, o formas con aminas orgánicas. Un ejemplo utilizado como metal catiónico incluye, pero no se limita a sodio, potasio, magnesio y calcio. Un ejemplo de aminas adecuadas incluye, pero no se limita a N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina (etano -1,2-diamina), N-metilglucosamina y procaina. La sal de adición de álcali se puede preparar por una forma convencional, es decir, una forma de poner en contacto una forma de ácido libre con suficiente cantidad de álcali requerida para formar una sal. La forma de sal se puede dejar en contacto con ácido para regenerar una forma de ácido libre, y el ácido libre se aísla mediante una forma convencional.

El estereoisómero de la presente invención existe en forma de enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos. Algunos compuestos de la presente invención

tienen cicloalquilos los cuales se pueden sustituir en más de un átomo de carbon En este caso, todas las formas geométricas de las mismas, que incluyen cis-formas y trans-formas, y mezclas de las mismas, caen dentro del alcance de la invención.

El solvato de la presente invención se refiere a un enlace físico del compuesto de la presente invención a uno o más disolventes. El enlace físico incluye varios grados de iones y enlace covalente, incluyendo la unión de hidrógeno. En algunos casos, el solvato se puede separar, por ejemplo, cuando se dopan una o más moléculas de disolvente a la red de un sólido cristalino. El solvato de los mismos incluye solvatos de la solución, de la fase o separables. Un solvato representativo incluye alcoholatos, metilatos y similares. El hidrato es el solvato en el que una o más moléculas de disolvente son H₂O.

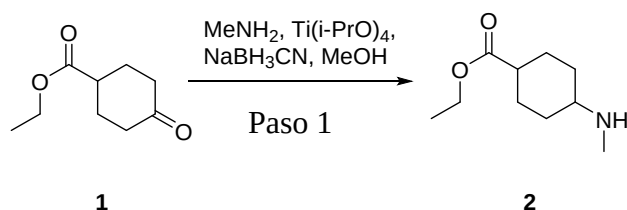
El profármaco de la presente invención se refiere a una forma del compuesto representado por la fórmula general I que es adecuada para administrar a un paciente, y no tiene excesiva toxicidad, irritación y reacción alérgica, y es efectiva para sus propósitos de aplicación, incluyendo las formas de acetal, éster y zwitterión. El profármaco se transforma in vivo (por ejemplo, hidrolizado en sangre) para obtener la fórmula anterior de un compuesto parental.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La solución técnica en los ejemplos de la presente invención se describirá de manera clara e integral; obviamente, los ejemplos descritos en la presente son meramente parciales, pero no todos los ejemplos de la presente invención. En base a los ejemplos de la presente invención, todos los otros ejemplos obtenidos por una persona experta en la técnica sin esfuerzo de la invención estarán dentro del alcance de protección de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de T1:

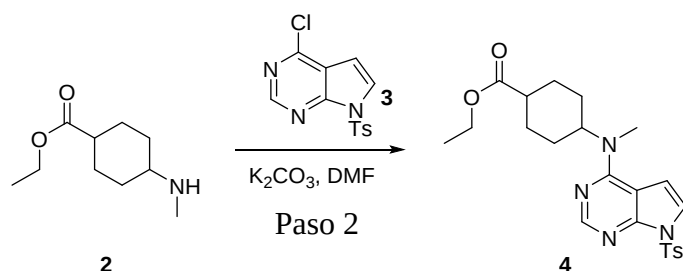
Paso 1:



Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 ml) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y una solución de tetrahydrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), se añadió sucesivamente tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol) , se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%).

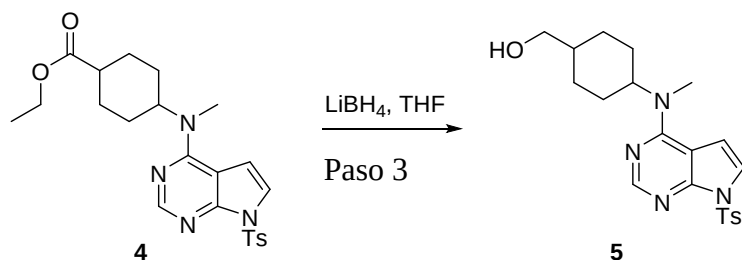
LC-MS: 186[M+H]⁺

Paso 2:



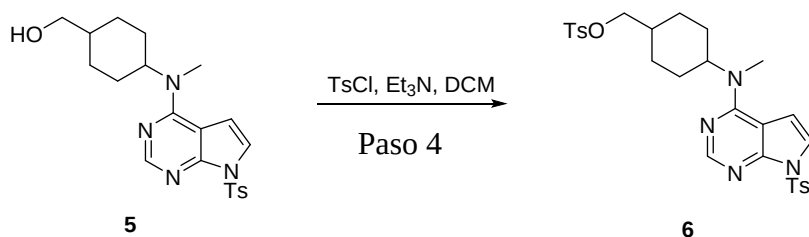
se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7 g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua healda, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

Paso 3:



Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparada en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros, a continuación se añadió borohidruro de litio en lotes (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se añadió alcohol Metílico (20 mL) para la inactivación, y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



Paso 6:



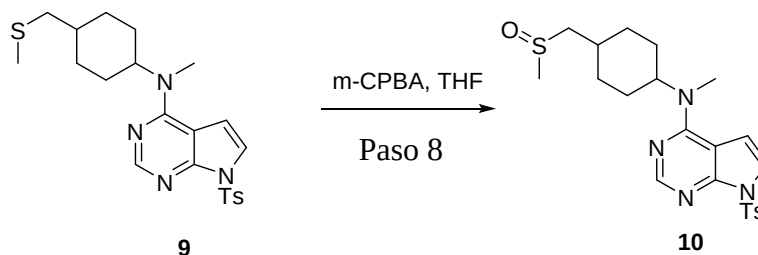
Paso 7:



30

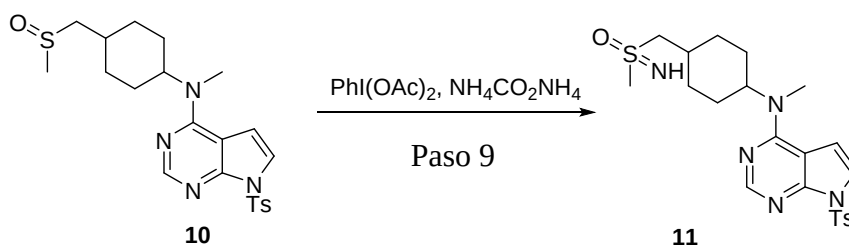
diclorometano (110 mL) a un matraz de un solo cuello de 500 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (11,3 g, 59.4 mmol) y trietilamina (8,0 g, 79.2 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución salina saturada, se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (14,5 g) LC-MS: 445 [M+H]⁺

Paso 8:



Se añadieron el compuesto 9 (14,5 g, 32,65 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahidrofurano (120 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 mL a 0°C; una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (5,63 g, 32,65 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (100 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (50 mL x 3), bicarbonato sódico (50 mL x 3) y solución salina (50 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (7,0 g, rendimiento: 46.6%). LC-MS: 461 [M+H]⁺

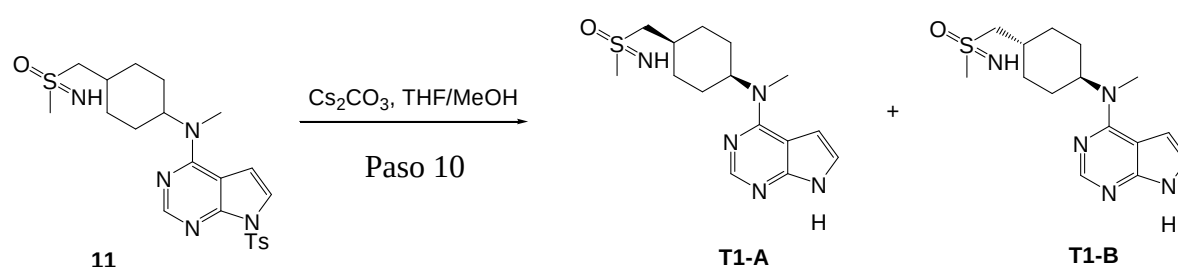
Paso 9:



Se añadieron el compuesto 10 (7,0 g, 15,21 mmol) (preparado en la etapa 8),

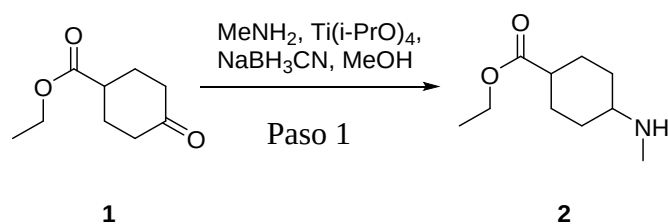
diclorometano (70 mL), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (7,35 g, 22,82 mmol) y carbonato amónico (2,92 g, 30,42 mmol) a un matraz de un solo cuello de 250 litros, y se realizó una reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Los materiales restantes se vertieron en alcohol metílico después de filtración y concentración, y se añadió carbonato potásico, se agitó durante 30 minutos para concentración y después se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: alcohol metílico = 4: 1) para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (3,0 g, rendimiento: 41.5%). LC-MS: 474 $[\text{M}-\text{H}]^+$

Paso 10:

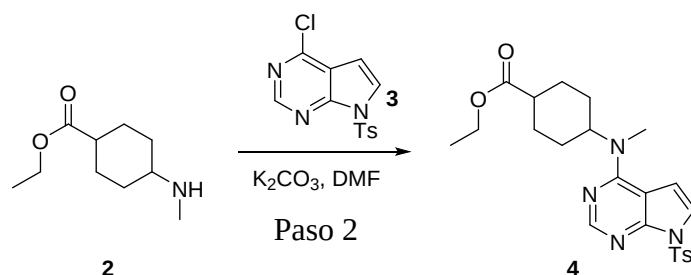


se añadieron el compuesto 11 (485 mg, 1,02 mmol), tetrahidrofurano/alcohol metílico (5,0 mL) y carbonato de cesio (665 mg, 2,04 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentró, y se vertió en diclorometano y solución salina saturada, la fase orgánica se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se concentró, y se preparó mediante un método convencional y un método quiral para obtener un sólido blanco, es decir, el producto A (95 mg, rendimiento: 29.0%). LC-MS: 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 25.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.42 – 1.29 (m, 2H) y el producto B (85 mg, rendimiento: 25.9%), LC-MS: 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.28 – 7.00 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.28 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.19 (s, 6H), 2.14 – 1.96 (m, 3H), 1.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.34 (dd, $J = 10.7, 5.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis de T2:

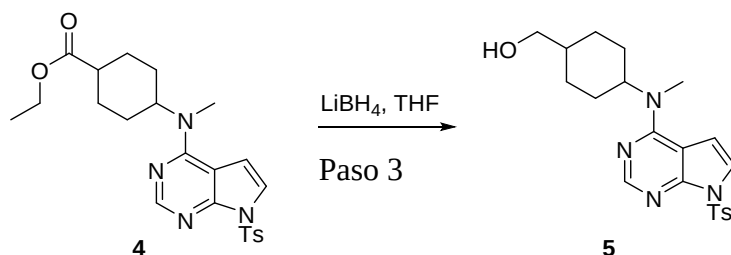
Paso 1:

Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahidrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH_3CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: $186[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2:

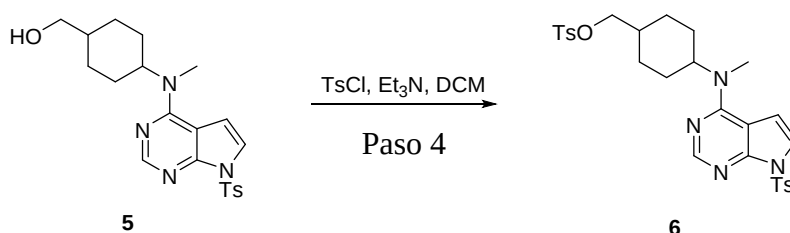
se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7 g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C . Después de añadir agua helada, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: $457[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 3:



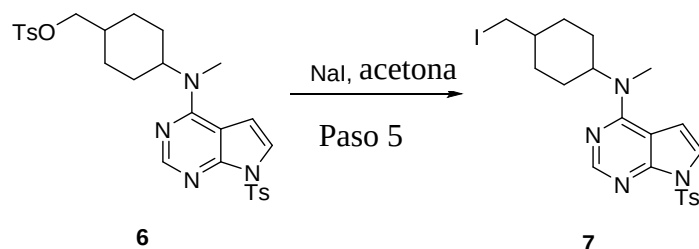
Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparado en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 litros, a continuación borohidruro de litio (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se apagó el alcohol Metílico (20 mL), y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



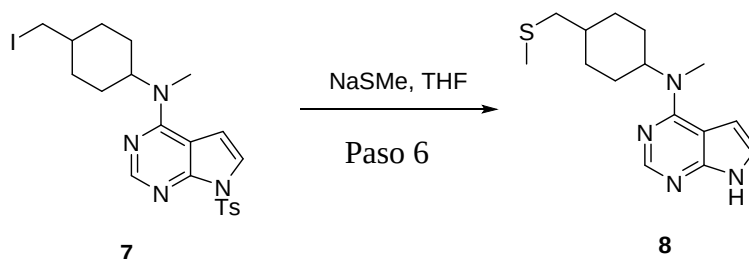
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



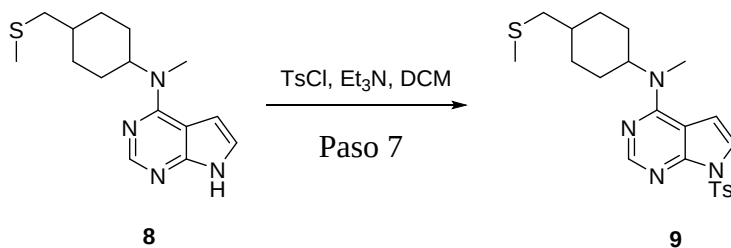
Se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparado en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener una fase sólida amarilla, a saber, el producto diana (70g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



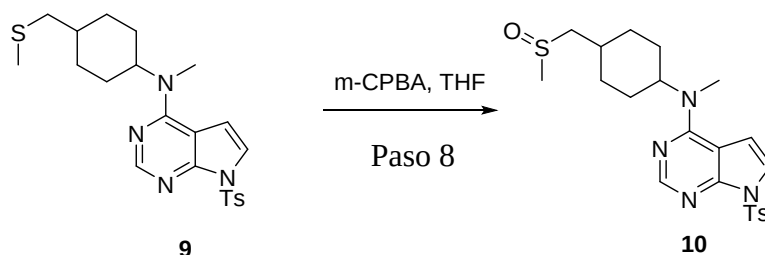
se añadieron el compuesto 7 (25 g, 47,7 mmol) (preparado en la etapa 5), tetrahydrofurano (200 mL) y metilmercapturo de sodio (6,69 g, 95,4 mmol) a un matraz de 1 Litro de un solo cuello para reflujo durante 12 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (11,5 g, rendimiento: 83.1%). LC-MS: 291 [M+H]⁺

Paso 7:



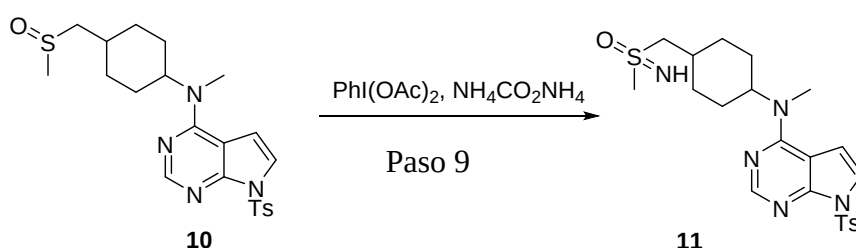
Se añadieron el compuesto 8 (11,5 g, 39,6 mmol) (preparado en la etapa 6) y diclorometano (110 mL) a un matraz de un solo cuello de 500 mL a 0°C. Se añadieron sucesivamente TsCl (11,3 g, 59,4 mmol) y trietilamina (8,0 g, 79,2 mmol), se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución salina saturada, se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (14,5 g) LC-MS: 445 [M+H]⁺

Paso 8:



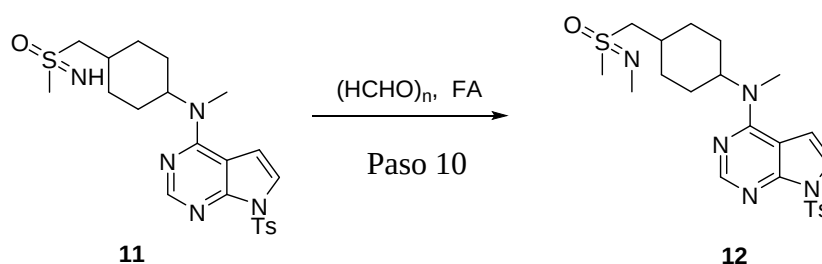
Se añadieron el compuesto 9 (14,5 g, 32,65 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahydrofurano (120 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 mL a 0°C; una solución de tetrahydrofurano de ácido metacloroperbenzoico (5,63 g, 32,65 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (100 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (50 mL x 3), bicarbonato sódico (50 mL x 3) y solución salina (50 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (7,0 g, rendimiento: 46.6%). LC-MS: 461 [M+H]⁺

Paso 9:



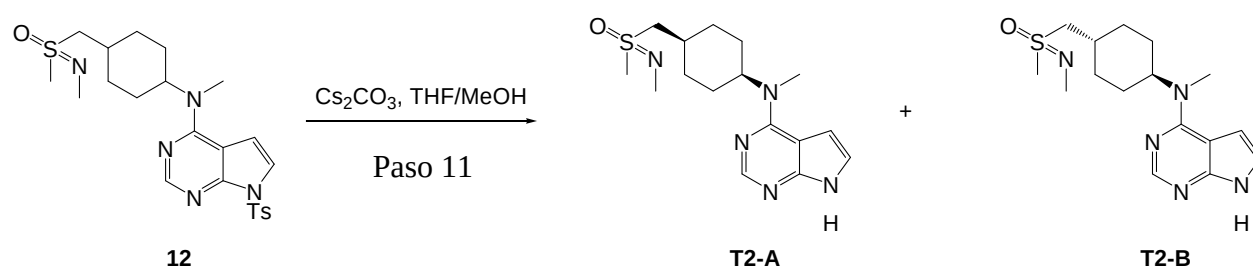
Se añadieron el compuesto 10 (7,0 g, 15,21 mmol) (preparado en la etapa 8), diclorometano (70 mL), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (7,35 g, 22,82 mmol) y se añadieron a un matraz de un solo cuello de 250 L, luego se añadieron sucesivamente TsCl (7,35 g, 22,82 mmol) y carbonato amónico (2,92 g, 30,42 mmol) y se realizó una reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Los materiales restantes se vertieron en alcohol metílico después de filtración y concentración, y se añadió carbonato potásico, se agitó durante 30 minuto para concentración y después se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: alcohol metílico = 4: 1) para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (3,0 g, rendimiento: 41.5%). LC-MS: 474 $[\text{M}-\text{H}]^+$

Paso 10:



Se añadieron el compuesto 11 (1,0 g, 2,10 mmol) (preparado en la etapa 9), paraformaldehído (379 mL, 4,20 mmol) y ácido fórmico (8 mL) a un matraz de un solo cuello de 25 L, y se realizó una reacción durante 48 horas a 100°C. Los materiales restantes se vertieron en diclorometano y ácido sulfúrico 2N después de la concentración; la fase acuosa se neutralizó mediante bicarbonato de sodio, y se extrajo por diclorometano (10 mL x 3), y la fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro, y se concentró para obtener un sólido blanco, es decir, el producto objetivo (500 mg, rendimiento: 48.7%). LC-MS: 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

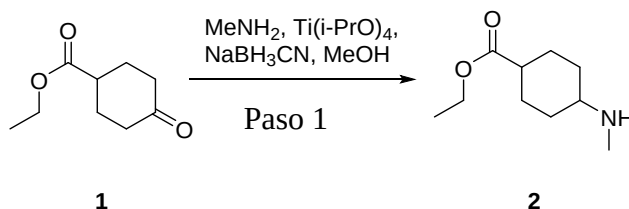
Paso 11:



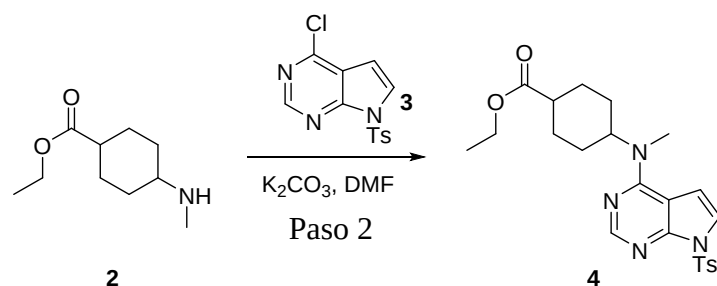
se añadieron el compuesto 12 (500 mg, 1,02 mmol) (preparado en la etapa 10), tetrahydrofurano/alcohol metílico (5,0 mL) y carbonato de cesio (665 mg, 2,04 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentró, y se vertió en diclorometano y solución salina saturada, la fase orgánica se secó por sulfato sódico anhidro, y se concentró, y se preparó mediante un método convencional y un método quiral para obtener un sólido blanco, es decir, el producto a (100 mg, rendimiento: 29.8%). LC-MS:336 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.23 – 2.99 (m, 5H), 2.94 (m, 3H), 2.64 (m, 3H), 2.16 – 1.89 (m, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.35 – 1.14 (m, 2H) y el producto B (80 mg, rendimiento: 23.4%), LC-MS:336 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.21 – 2.99 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.14 – 1.89 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.36 – 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis de T3:

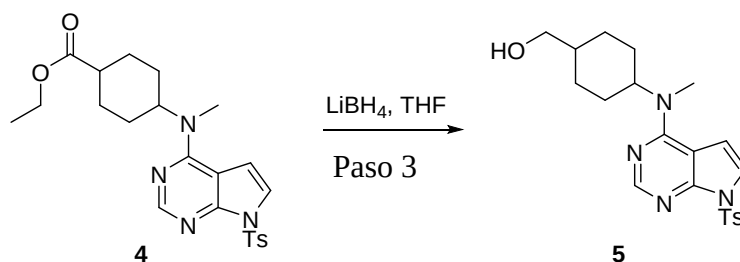
Paso 1:



Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahydrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: 186[M+H]⁺

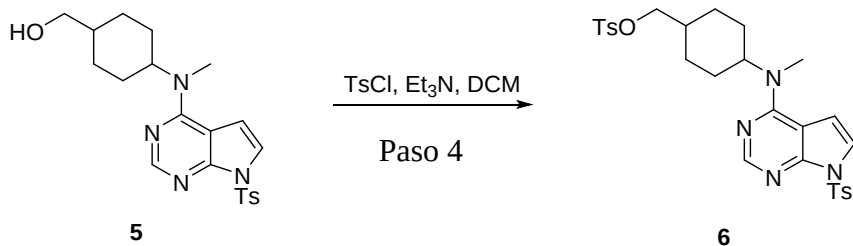
Paso 2:

se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7 g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua helada, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

Paso 3:

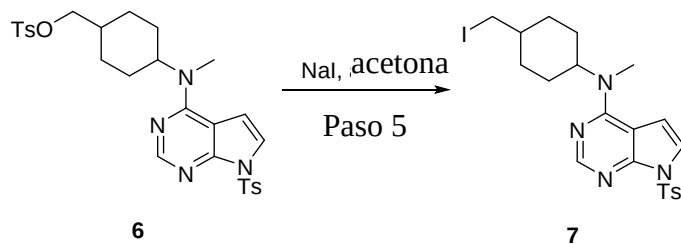
Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparada en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros, a continuación se añadió borohidruro de litio en lotes (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se añadió alcohol Metílico (20 mL) para la inactivación, y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



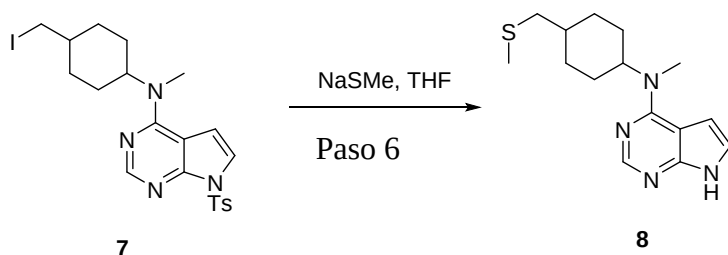
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



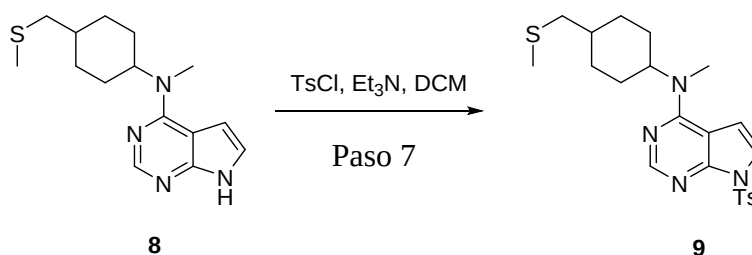
Se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparado en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener una fase sólida amarilla, a saber, el producto diana (70g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



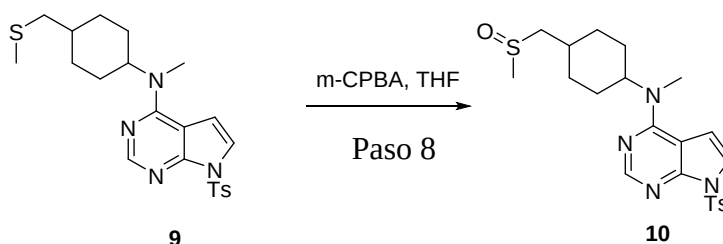
se añadieron el compuesto 7 (25 g, 47,7 mmol) (preparado en la etapa 5), tetrahidrofurano (200 mL) y metilmercapturo de sodio (6,69 g, 95,4 mmol) a un matraz de 1 Litro de un solo cuello para reflujo durante 12 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (11,5 g, rendimiento: 83.1%). LC-MS: 291 [M+H]⁺

Paso 7:



se añadieron el compuesto 8 (11.5 g, 39.6 mmol) (preparado en la etapa 6) y diclorometano (110 mL) a un matraz de un solo cuello de 500 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (11,3 g, 59.4 mmol) y trietilamina (8,0 g, 79.2 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución salina saturada, se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (14,5 g) LC-MS: 445 [M+H]⁺

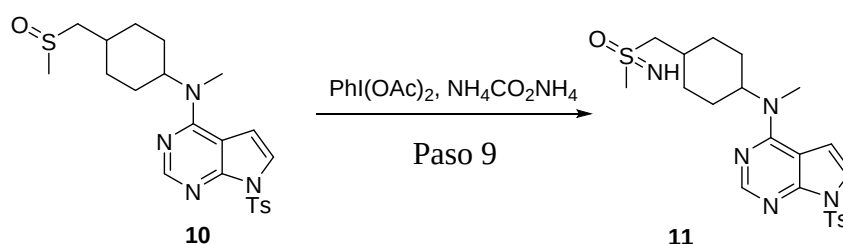
Paso 8:



Se añadió el compuesto 9 (14,5 g, 32,65 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahidrofurano (120 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 mL a 0°C; una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (5,63 g, 32,65 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de

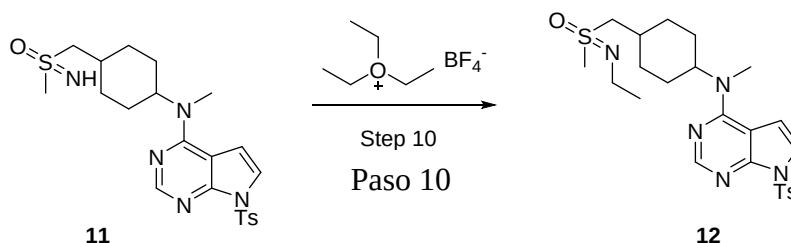
etilo (100 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (50 mL x 3), bicarbonato sódico (50 mL x 3) y solución salina (50 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (7,0 g, rendimiento: 46.6%). LC-MS: 461 [M+H]⁺

Paso 9:



Se añadieron el compuesto 10 (7,0 g, 15,21 mmol) (preparado en la etapa 8), diclorometano (70 mL), PhI(OAc)₂ (7,35 g, 22,82 mmol) y carbonato amónico (2,92 g, 30,42 mmol) a un matraz de un solo cuello de 250 litros, y se realizó una reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla restante se vertió en alcohol metílico después de filtración y concentración, y se añadió carbonato potásico, se agitó durante 30 min para concentración y después se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: alcohol metílico = 4: 1) para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (3,0 g, rendimiento: 41.5%). LC-MS: 474 [M-H]⁺

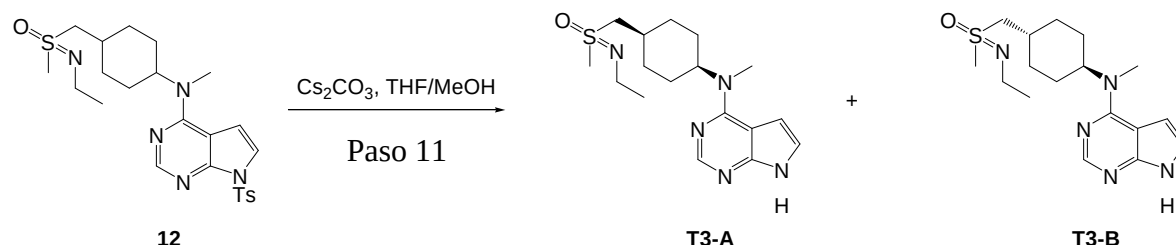
Paso 10:



Se añadió el compuesto 11 (1,0 g, 2,10 mmol) (preparado en el paso 9), tetrafluoroborato de trietilo, (798 mg, 4,20 mmol) y carbonato potásico (580 mg, 4,20 mmol) y diclorometano (10 mL) a un matraz de un solo cuello de 25 L, y se realizó una reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. La cromatografía en

columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 1) se realizó después de la concentración para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (500 mg, rendimiento: 47.3%). LC-MS: 504 [M+H]⁺

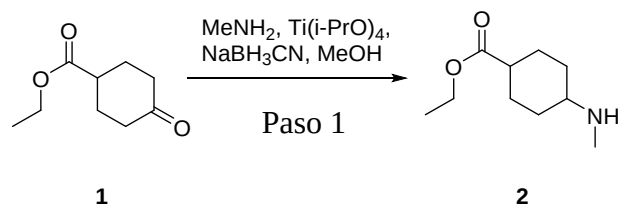
Paso 11:



se añadieron el compuesto 12 (500 mg, 0,99 mmol) (preparado en la etapa 10), tetrahydrofurano/alcohol metílico (5,0 mL) y carbonato de cesio (648 mg, 1,98 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentró, y se vertió en diclorometano y solución salina saturada, la fase orgánica se secó por sulfato sódico anhidro, y se concentró, y se preparó mediante un método convencional y un método quiral para obtener un sólido blanco, es decir, el producto a (75 mg, rendimiento: 21.7%). LC-MS:350.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.12 – 2.96 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 14.7 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) y el producto B (85mg, rendimiento: 24.6%), LC-MS:350.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.19 (d, *J* = 19.5 Hz, 3H), 3.12 – 2.96 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.07 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.27 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 2H), 1.09 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 3H).

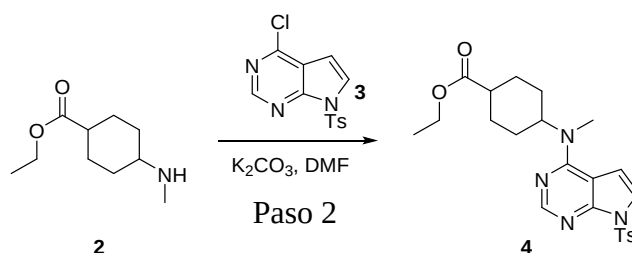
Ejemplo 4: Síntesis de T4:

Paso 1:



Se añadió el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 litros y se añadieron sucesivamente la solución de tetrahidrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), titanato de tetraisopropilo (733 g, 2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol), se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente, se secaron mediante un secador de centrifugación, y después se sometieron a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, a saber, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: 186[M+H]⁺

Paso 2:



se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua helada, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

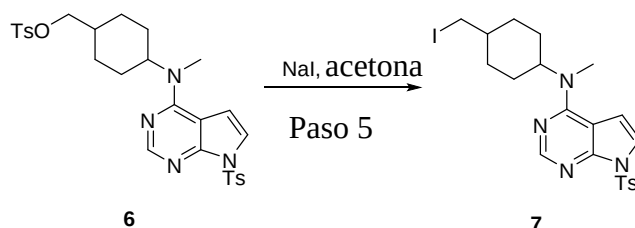
Paso 3:



Paso 4:

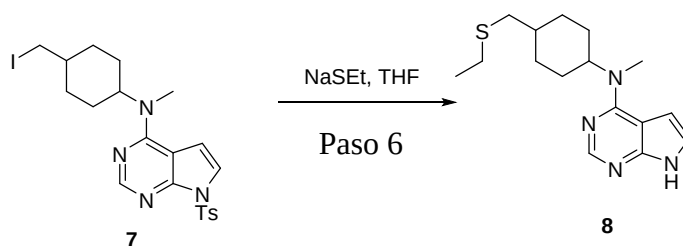


Paso 5:



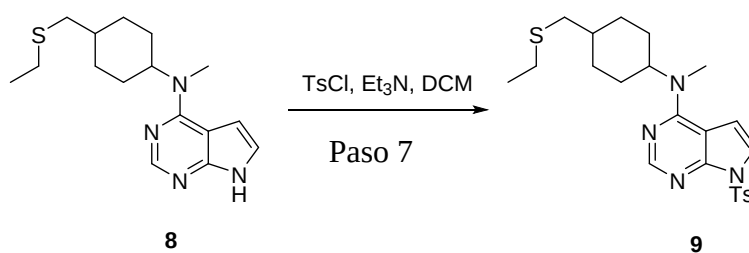
Se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparado en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener una fase sólida amarilla, a saber, el producto diana (70 g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



Se añadió el compuesto 7 (15 g, 28,62 mmol) (preparada en la etapa 5), tetrahidrofurano (120 mL) y etanetiolato sódico (4,82 g, 57,24 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 12 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (7,5 g, rendimiento: 86.2%). LC-MS: 305 [M+H]⁺

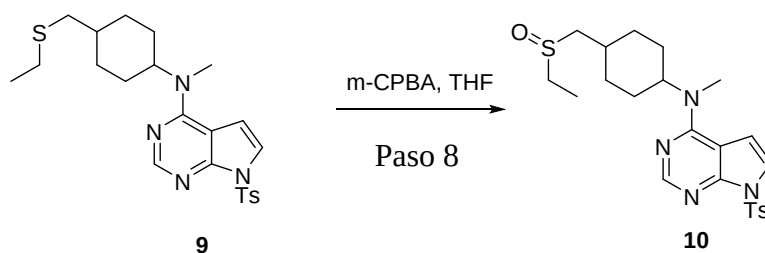
Paso 7:



se añadieron el compuesto 8 (7.5 g, 39.6 mmol) (preparado en la etapa 6) y diclorometano (80 mL) a un matraz de un solo cuello de 500 Litros a 0°C. Luego se

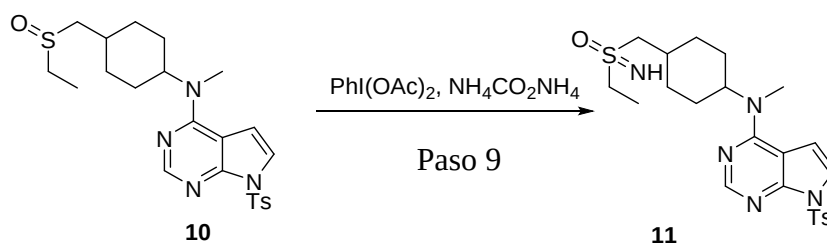
añadieron sucesivamente TsCl (7,06 g, 37.01 mmol) y trietilamina (5,0 g, 49.34 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada (50 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (5,5 g). LC-MS: 459 [M+H]⁺

Paso 8:



Se añadió el compuesto 9 (2,6 g, 5,68 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahydrofurano (30 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 mL a 0°C; se añadió gota a gota una solución de tetrahydrofurano de ácido metacloroperbenzoico (980 mg, 5,68 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (30 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (20 mL x 3), bicarbonato sódico (20 mL x 3) y solución salina (20 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (2,0 g, rendimiento: 74.3%). LC-MS: 475 [M+H]⁺

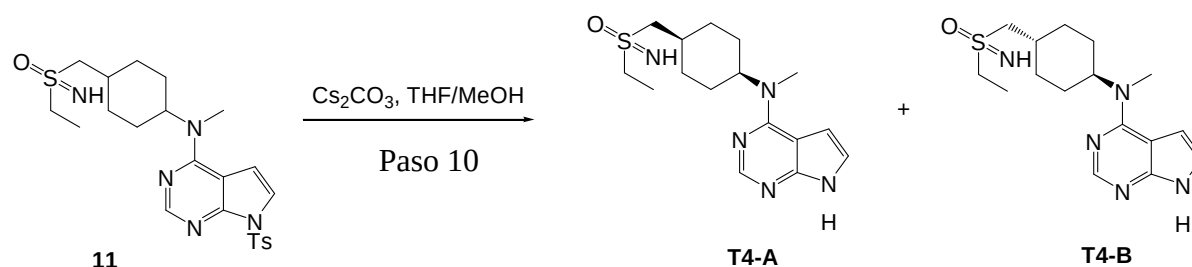
Paso 9:



Se añadió el compuesto 10 (2,0 g, 4,22 mmol) (preparado en la etapa 8), diclorometano (20 mL), PhI(OAc)₂ (2,04 g, 6,33 mmol), PhI(OAc)₂ (2,04 g, 6,33 mmol) y carbonato amónico (811 mg, 8,44 mmol) a un matraz de un solo cuello de

250 L, y se realizó una reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Los materiales restantes se vertieron en alcohol metílico después de filtración y concentración, y se añadió carbonato potásico, se agitó durante 30 minutos para concentración y después se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: alcohol metílico = 4: 1) para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (1,2 g, rendimiento: 58.1%). LC-MS: 488 [M-H]⁺

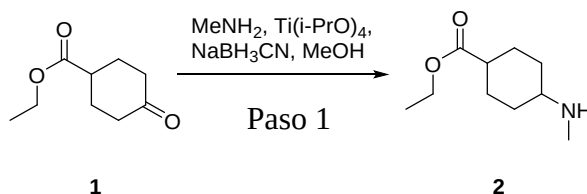
Paso 10:



Se añadió el compuesto 11 (1,0 g, 2,04 mmol) (preparado en la etapa 9), tetrahydrofurano/alcohol metílico (10 mL), y carbonato de cesio (1,33 g, 4,08 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentraron, y se vertieron en diclorometano y solución salina saturada, la fase orgánica se secó por sulfato sódico anhidro, y se concentró, y se preparó mediante un método convencional y un método quiral para obtener un sólido blanco, es decir, el producto a (20 mg, rendimiento: 2.9%). LC-MS: 336 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 5H) y el producto B (25 mg, rendimiento: 3.7%), LC-MS: 336 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.3, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 5H).

Ejemplo 5: Síntesis de T5:

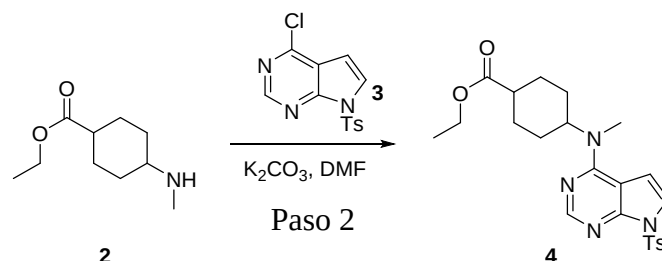
Paso 1:



Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahydrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g,

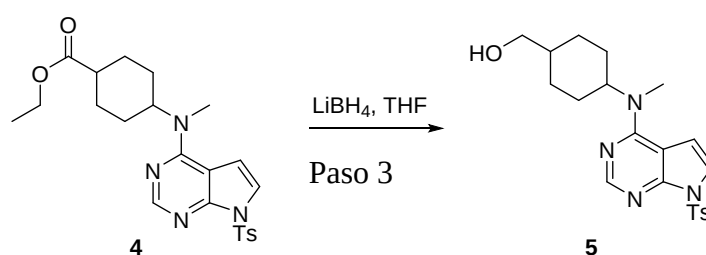
2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: 186[M+H]⁺

Paso 2:



se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7 g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua healda, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

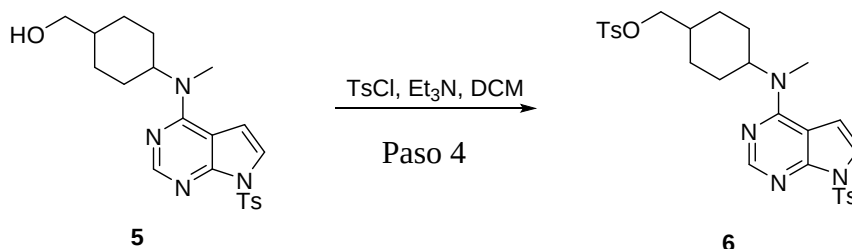
Paso 3:



Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparada en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros, a continuación se añadió borohidruro de litio en lotes (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se añadió alcohol Metílico (20 mL) para la inactivación, y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se

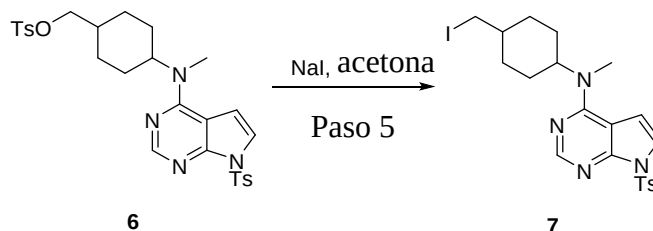
secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



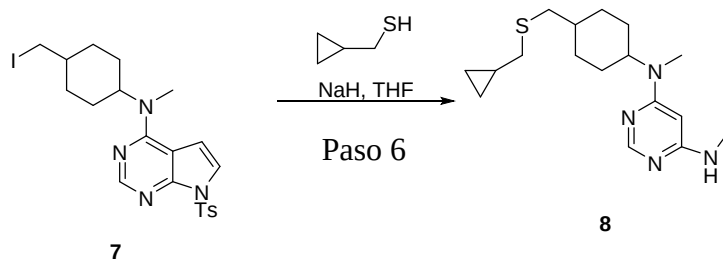
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



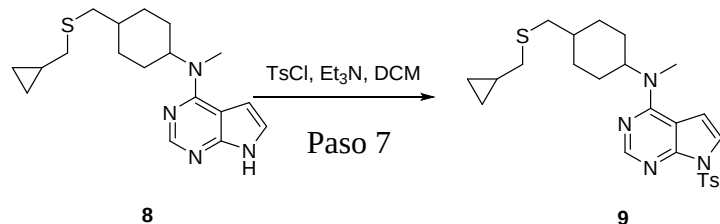
Se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparado en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener una fase sólida amarilla, a saber, el producto diana (70 g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



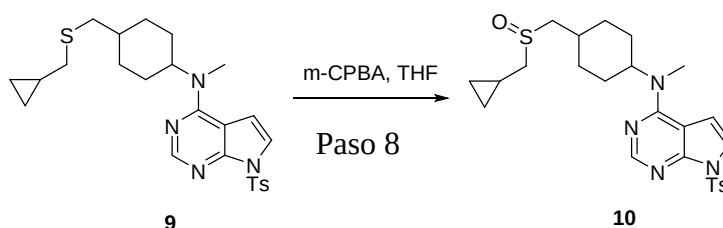
Se añadió el compuesto 7 (1,1 g, 2,10 mmol) (preparado en la etapa 5), ciclopropil-metantiol (154 mg, 1,75 mmol), tetrahidrofurano (12 mL) e hidruro sódico (140 mg, 3,50 mmol) a un matraz de un solo cuello de 50 mL, y se realizó una reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo durante 12 horas, y se secó mediante un secador giratorio para obtener un sólido amarillo (1,2 g, un producto bruto). LC-MS: 331 [M+H]⁺

Paso 7:



Se añadió el compuesto 8 (1,2 g, 3,63 mmol) (preparada en la etapa 6) y diclorometano (12 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 L a 0°C, luego Se añadieron sucesivamente TsCl (831 mg, 4,36 mmol) y trietilamina (735 mg, 7,26 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución salina saturada, se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (1,0 g) LC-MS: 485 [M+H]⁺

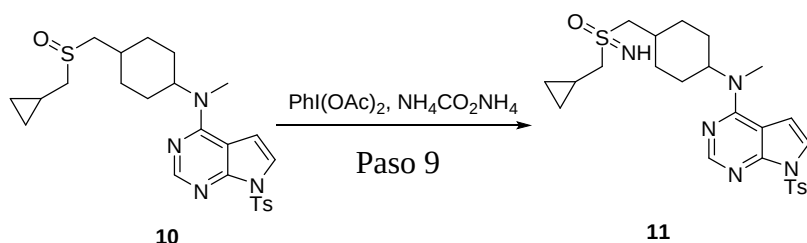
Paso 8:



Se añadió el compuesto 9 (1,0 g, 2,07 mmol) (preparada en la etapa 7) y

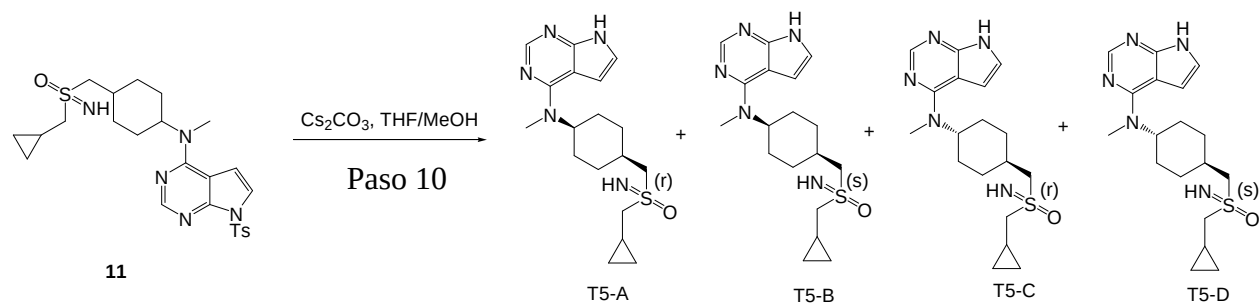
tetrahidrofurano (10 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 mL a 0°C; una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (713 mg, 4,13 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (20 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (10 mL x 3), bicarbonato sódico (10 mL x 3) y solución salina (10 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (320 mg, rendimiento: 30.9%). LC-MS: 501 [M+H]⁺

Paso 9:



se añadió el compuesto 10 (320 mg, 0,64 mmol) (preparado en la etapa 8), diclorometano (5 mL), PhI(OAc)₂ (309 mg, 0,96 mmol) y carbonato amónico (123 mg, 1,28 mmol) a un matraz de un solo cuello de 250 L, y se realizó una reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Los materiales restantes se vertieron en alcohol metílico después de filtración y concentración, y se añadió carbonato potásico, se agitó durante 30 min para concentración y después se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: alcohol metílico = 4: 1) para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (300 mg, rendimiento: 91.0%). LC-MS: 514 [M-H]⁺

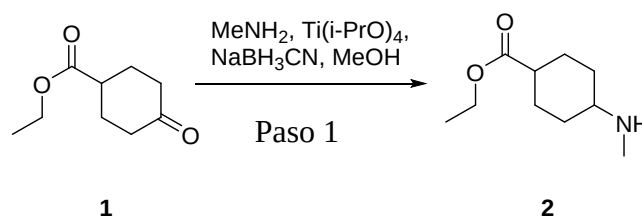
Paso 10:



se añadió el compuesto 11 (300 mg, 0,58 mmol), tetrahidrofurano/alcohol metílico (5,0 mL) y carbonato de cesio (380 mg, 1,16 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentró, y se vertió en diclorometano y solución de sal saturada; la fase orgánica se secó por sulfato sódico anhidro, y se concentró, y finalmente se preparó mediante un método convencional y un método quiral para obtener un sólido blanco, es decir, el producto **A** (4 mg, rendimiento: 1.9%), LC-MS: 362.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 28.6, 9.0 Hz, 3H), 1.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 5H), 0.80 – 0.74 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 2H); el sólido blanco fue el producto **B** (5 mg, rendimiento: 2.4%), LC-MS:362.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 28.8, 9.0 Hz, 3H), 1.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 1.72 (s, 2H), 1.41 – 1.15 (m, 3H), 0.81 – 0.71 (m, 2H), 0.49 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 2H); el sólido blanco fue el producto **C** (12 mg, rendimiento: 5.7%), LC-MS:362.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 1.84 (ddd, *J* = 15.7, 9.8, 3.2 Hz, 4H), 1.46 (qd, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 2H), 1.21 (tdd, *J* = 7.2, 6.4, 2.3 Hz, 1H), 0.79 – 0.72 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H); el sólido blanco fue el producto **D** (15 mg, rendimiento: 7.2%), LC-MS:362.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.46 (qd, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.79 – 0.71 (m, 2H), 0.47 (td, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 2H).

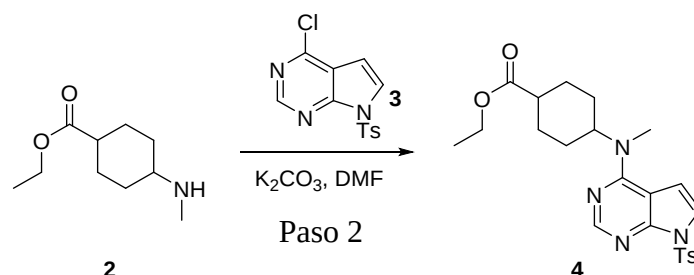
Ejemplo 6: Síntesis de T6:

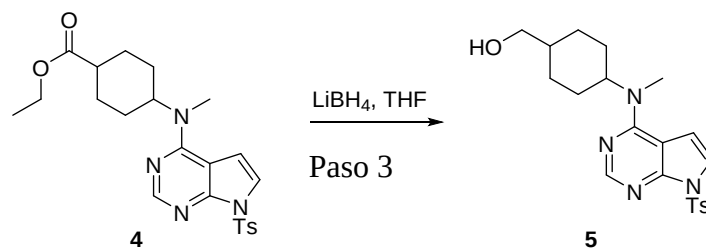
Paso 1:



Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahidrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: 186[M+H]⁺

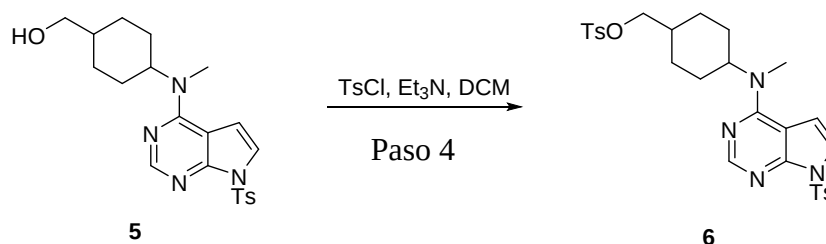
Paso 2:





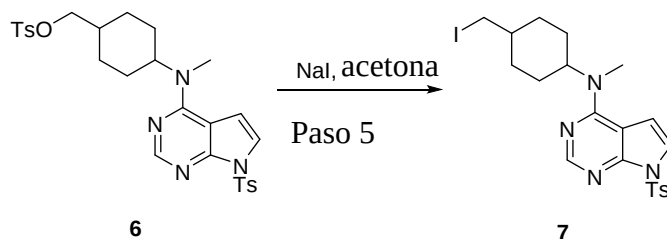
Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparado en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de dos bocas de 2 litros, a continuación borohidruro de litio (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se apagó el alcohol Metílico (20 mL), y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



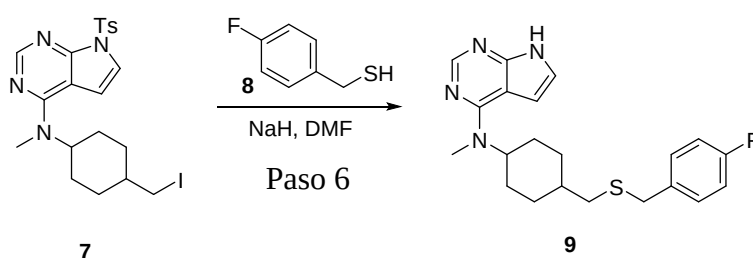
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



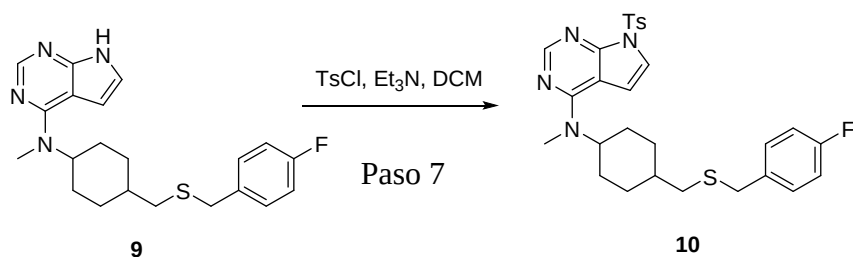
se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparada en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (70 g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



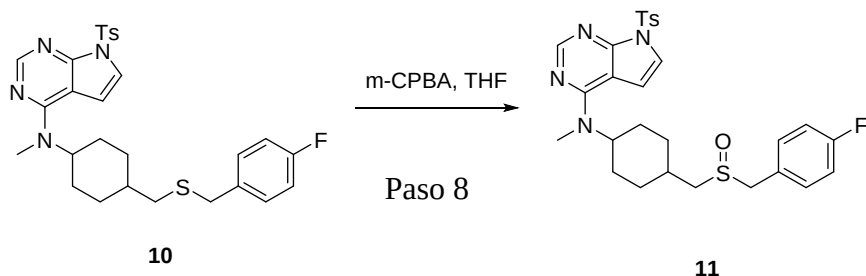
se añadió el compuesto 8 (473 mg, 3,33 mmol) y DMF (5 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 mL, y se añadió hidruro de sodio (266 mg, 6,66 mmol) a 0°C, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió 7 (2,1 g, 4,0 mmol) (preparado en la etapa 5) y se realizó una reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua para la inactivación, y la mezcla se extrajo (30 mL x 3) por acetato de etilo y se lavó con una solución de sal saturada (30 mL x 3), y se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, y luego se sometió a cromatografía en columna (diclorometano: alcohol metílico) = 30: 1 para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (1,2 g, rendimiento: 93.8%). LC-MS: 385 [M+H]⁺

Paso 7:



Se añadió el compuesto 9 (1,2 g, 3,12 mmol) (preparada en la etapa 6) y diclorometano (15 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 L a 0°C, luego Se añadieron sucesivamente TsCl (893 mg, 4,69 mmol) y trietilamina (948 mg, 9,36 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo) = 2: 1 para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (400 mg, rendimiento: 23.8%). LC-MS: 539 [M+H]⁺

Paso 8:

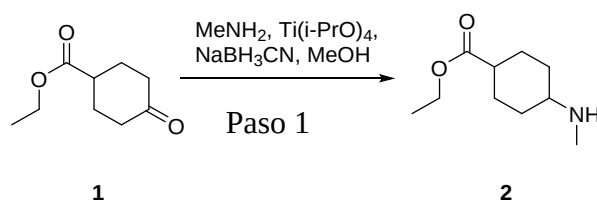


Se añadió el compuesto 10 (400 mg, 0,74 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahidrofurano (4 mL) a un matraz de un solo cuello de 25 mL a 0°C; se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (257 mg, 1,49 mmol) y se realizó una reacción durante 30 minutos, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (10 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (10 mL x 3), bicarbonato sódico (10 mL x 3) y solución salina (10 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (300 mg, rendimiento:

concentró, y se preparó mediante un método convencional y se sometió a resolución quiral (columna: DAICEL CHRAL OD (250 mm × 30 mm, 10 μm); Tiempo de gradiente: 20 min; Condición: 0.2% DEA EtOH y hexano; Velocidad de flujo: 18 mL/min; 75% EtOH) para obtener un sólido blanco, es decir, el producto-T6-A(8 mg, rendimiento: 4.0%). LC-MS:416.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 29.1, 13.5 Hz, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H); el producto T6-B (27 mg, rendimiento: 13.5%), LC-MS:416.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 3H); el producto T6-C (28 mg, rendimiento: 14.1%), LC-MS: 416.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.49-1.26 (m, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis de T7:

Paso 1:

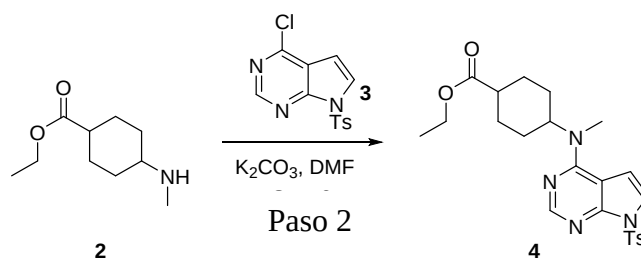


Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahidrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH₃CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura

ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%).

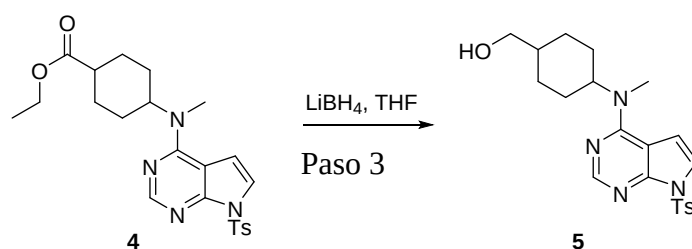
LC-MS: 186[M+H]⁺

Paso 2:



se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7 g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua helada, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

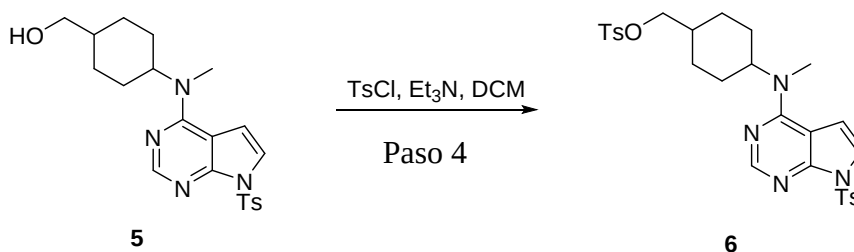
Paso 3:



Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparada en la etapa 2) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros, a continuación se añadió borohidruro de litio en lotes (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se añadió alcohol Metílico (20 mL) para la inactivación, y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el

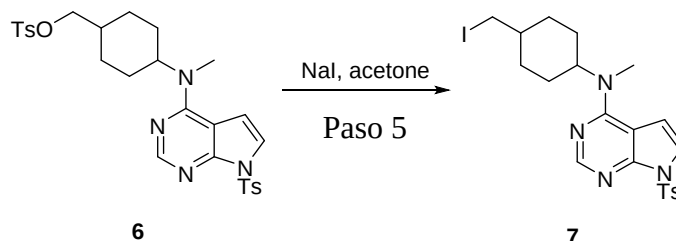
producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



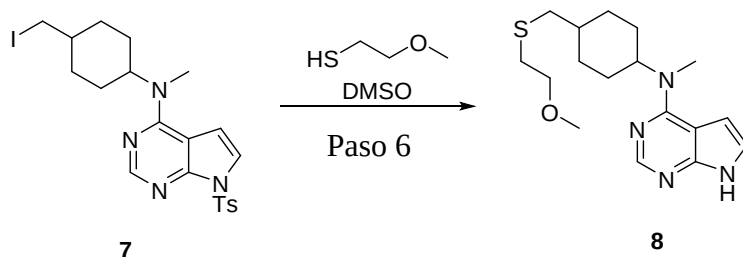
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



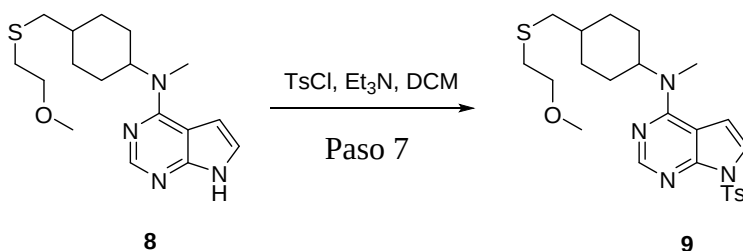
Se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparado en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener una fase sólida amarilla, a saber, el producto diana (70 g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



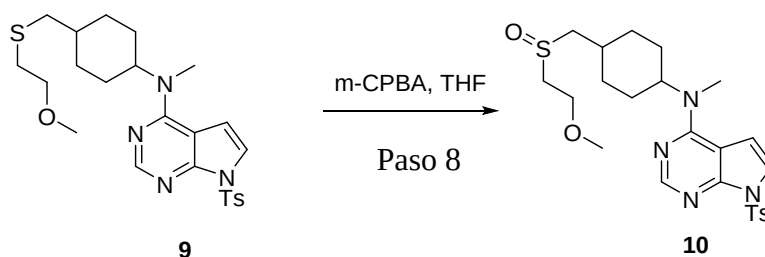
Se añadieron el compuesto 7 (1 g, 1.908 mmol) (preparado en la etapa 5), 2-metiloxietano tiol (263 mg, 2.862 mmol), sulfóxido de dimetilo (15 mL) y carbonato potásico (395 mg, 2.862 mmol) a un matraz de un solo cuello de 100 L, y se realizó una reacción durante la noche a 130°C, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (438 mg, rendimiento: 47%). LC-MS: 335 [M+H]⁺

Paso 7:



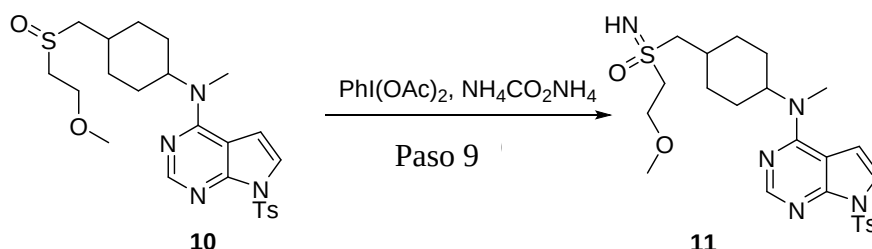
Se añadieron el compuesto 8 (410 mg, 1,2289 mmol) (preparada en la etapa 6) y diclorometano (10 mL) a un matraz de un solo cuello de 100 L a 0°C, luego Se añadieron sucesivamente TsCl (468 mg, 2,4478 mmol) y trietilamina (371 mg, 79,2 mmol), y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, luego se separó por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo) = 1: 1 para obtener un sólido blanco, es decir, el producto objetivo (300 mg, rendimiento: 50%). LC-MS: 489 [M+H]⁺

Paso 8:



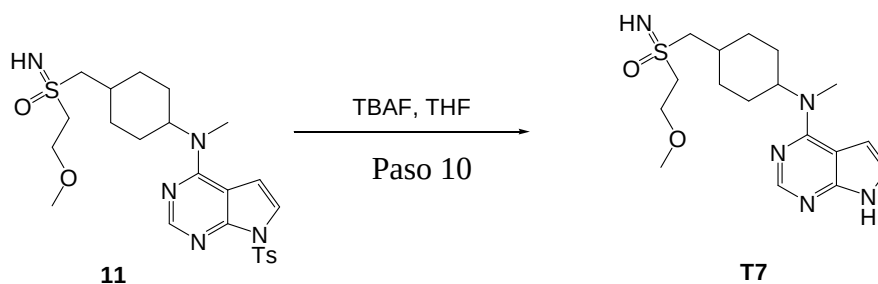
Se añadieron el compuesto 9 (300 mg, 0,6135 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahidrofurano (10 mL) a un matraz de un solo cuello de 100 mL a 0°C; se añadió gota por gota una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (106 mg, 0,6135 mmol) y se realizó una reacción durante 30 minutos, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (20 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (50 mL x 3), bicarbonato sódico (50 mL x 3) y solución salina (50 mL x 3), se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación, después se sometió a TLC (diclorometano: alcohol metílico = 30: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (200 mg, rendimiento: 64.5%). LC-MS: 505 [M+H]⁺

Paso 9:



Se añadieron el compuesto 10 ((200 mg, 0,3963 mmol) (preparada en la etapa 8), alcohol metílico (10 mL), PhI(OAc)₂ (382,6 mg, 0,7926 mmol) y carbamato de amonio (139 mg, 1,1889 mmol) a un matraz de un solo cuello de 100 mL, y se realizó una reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Se realizó TCL (diclorometano: alcohol metílico = 15: 1) después de la concentración para obtener un sólido blanco, es decir, el compuesto diana (145 mg, rendimiento: 70.4%). LC-MS: 520 [M-H]⁺

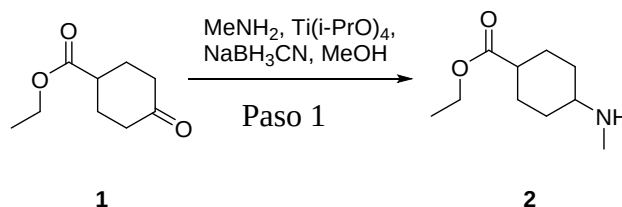
Paso 10:



Se añadieron el compuesto 11 (145 mg, 0,2788 mmol) (preparado en la etapa 9), tetrahidrofurano (5,0 mL) , una solución de tetrahidrofurano de TBAF (2,23 mL, 2,23 mmol, 1 mmol/mL) a un matraz de un solo cuello de 25 mL, y se realizó una reacción durante 12 horas a 60°C, y se concentró, después se preparó mediante un método convencional para obtener un sólido blanco (25 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 18.1, 10.7 Hz, 2H), 1.82 (s, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 2H).

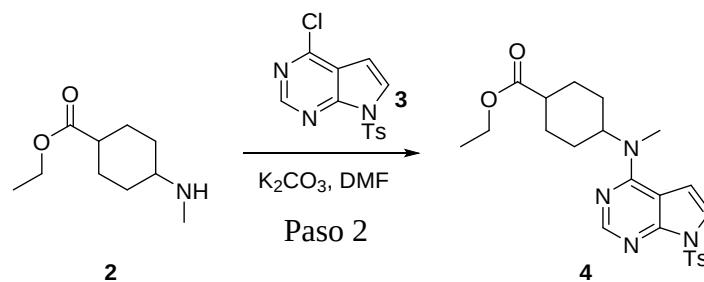
Ejemplo 8: Síntesis de T8:

Paso 1:



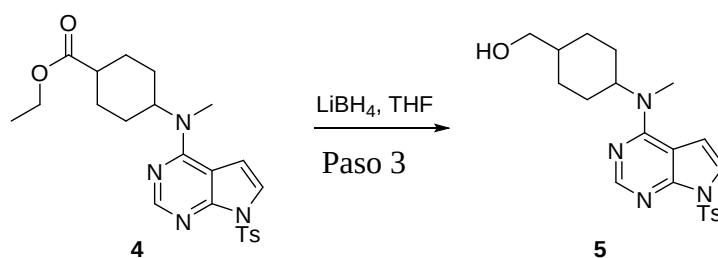
Se añadieron el compuesto 1 (220 g, 1,29 mol) y MeOH (40 mL) a un matraz de un solo cuello de 5 Litros, y se agregaron sucesivamente una solución de tetrahidrofurano de metilamina (0,78 L, 1,55 mol, y 2 M en THF), tetraisoisopropil titanato (733 g, 2,58 mol) y NaBH_3CN (162 g, 2,58 mol), se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se secó mediante un secador de centrifugación, y después se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener una sustancia oleosa blanca, es decir, el producto diana (135 g, rendimiento: 56.5%). LC-MS: 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2:



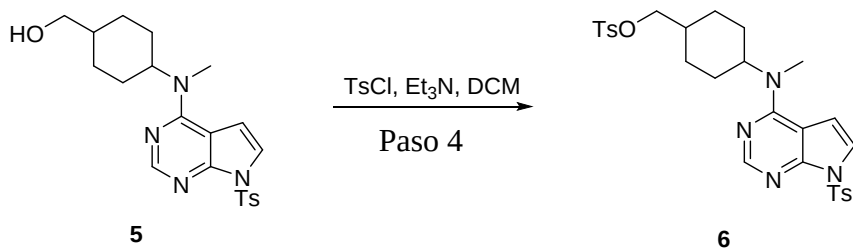
se añadieron el compuesto 2 (70 g, 378 mmol) (preparado por la etapa 1), 3 (96,7g, 315 mmol), carbonato potásico (86,9 g, 630 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se realizó una reacción durante 18 horas a 100°C. Después de añadir agua healda, los materiales restantes se sometieron a filtración por succión, y la torta de filtro se secó para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (136 g, rendimiento: 94.6%). LC-MS: 457[M+H]⁺

Paso 3:



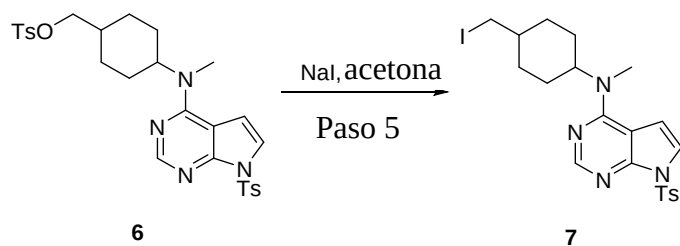
Se añadieron el compuesto 4 (136 g, 298 mmol) (preparada en la etapa 5) y tetrahidrofurano (1,0 L) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros, a continuación se añadió borohidruro de litio en lotes (13,0 g, 596 mmol) y se realizó una reacción durante 5 horas a 50°C. Se añadió alcohol Metílico (20 mL) para la inactivación, y la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (1,0 L x 3), se lavó con una solución de sal saturada (500 mL x 3), y se secó mediante sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un sólido blanco, es decir, el producto diana (75 g, rendimiento: 60.8%). LC-MS: 415 [M+H]⁺

Paso 4:



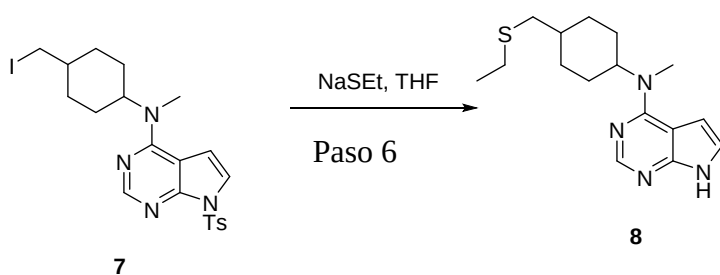
se añadieron el compuesto 5 (75 g, 181 mmol) (preparado en la etapa 3) y diclorometano (750 mL) a un matraz de un solo cuello de 2 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (51,8 g, 272 mmol) y trietilamina (36,7 g, 362 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con una solución de sal saturada, se secó por sulfato de sodio anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto crudo (80 g, rendimiento: 77.8%). LC-MS: 569 [M+H]⁺

Paso 5:



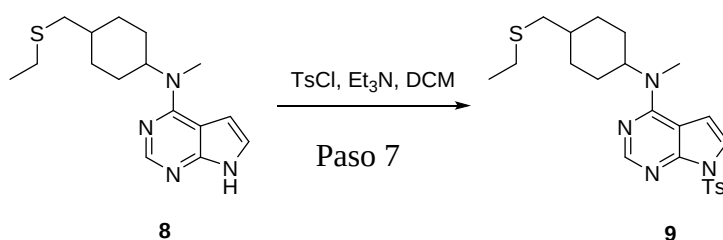
se añadieron el compuesto 6 (80 g, 141 mmol) (preparada en la etapa 4), acetona (500 mL) y yoduro sódico (42,2 g, 282 mmol) a un matraz de 1 litro de un solo cuello para reflujo durante 16 horas y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (70 g, rendimiento: 94.7%). LC-MS: 525 [M+H]⁺

Paso 6:



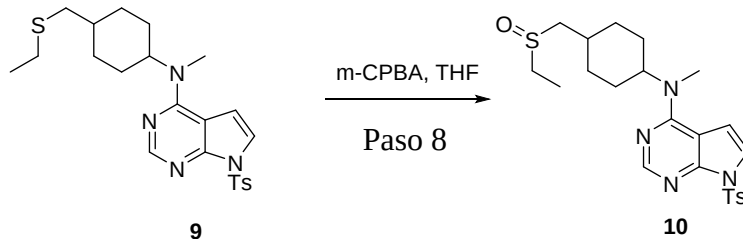
se añadieron el compuesto 7 (15 g, 28,62 mmol) (preparado en la etapa 5), tetrahidrofurano (200 mL) y etanetiolato sódico (4,82 g, 57,24 mmol) a un matraz de un solo cuello de 500 mL para reflujo durante 12 horas, y luego se secó mediante un secador de centrifugación, y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para obtener un sólido amarillo, es decir, el producto diana (7,5 g, rendimiento: 86.2%). LC-MS: 305 [M+H]⁺

Paso 7:



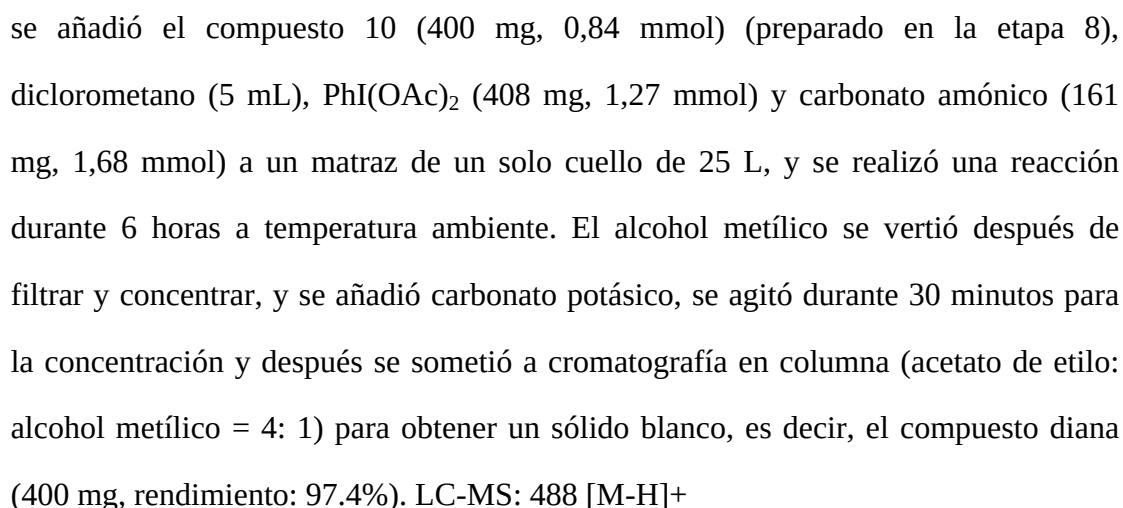
se añadieron el compuesto 8 (7.5 g, 24.67 mmol) (preparado en la etapa 6) y diclorometano (80 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 Litros a 0°C. Luego se añadieron sucesivamente TsCl (7,06 g, 37.01 mmol) y trietilamina (5,0 g, 49.34 mmol) y se realizó una reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución salina saturada, se secó por sulfato sódico anhidro, y se secó mediante un secador de centrifugación para obtener un producto bruto (5,5 g) LC-MS: 459 [M+H]⁺

Paso 8:



Se añadió el compuesto 9 (14,5 g, 32,65 mmol) (preparado en la etapa 7) y tetrahidrofurano (120 mL) a un matraz de un solo cuello de 250 mL a 0°C; una solución de tetrahidrofurano de ácido metacloroperbenzoico (5,63 g, 32,65 mmol) y se realizó una reacción durante 30 min, y se concentró, después se vertió en acetato de etilo (100 mL), después se lavó sucesivamente por sulfito sódico saturado (50 mL x

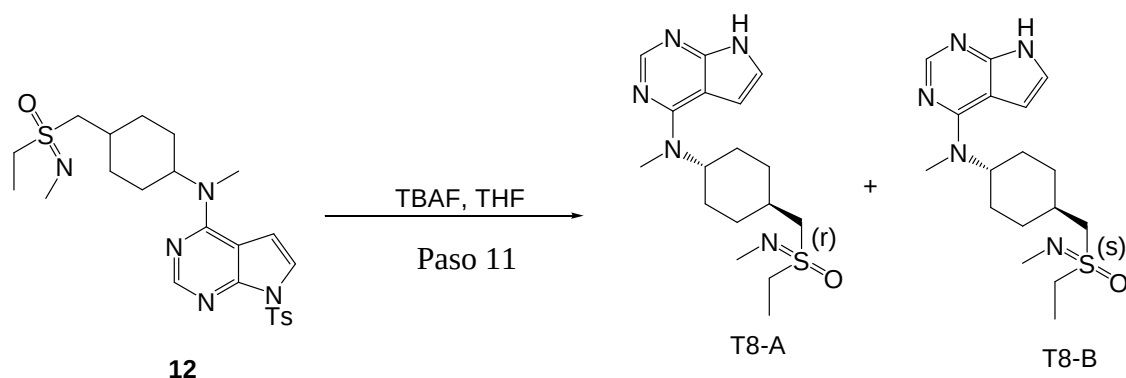
Paso 9:



Paso 10:

concentración; la fase acuosa se neutralizó por bicarbonato de sodio, y se extrajo por diclorometano (10 mL x 3), y la fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro, y se concentró para obtener un sólido blanco, es decir, el producto objetivo (170 mg, rendimiento: 41.1%). LC-MS: 504 [M+H]⁺

Paso 11:



se añadieron el compuesto 12 (170 mg, 0,34 mmol) (preparada en la etapa 10), tetrahydrofurano (2,0 mL), y fluoruro de tetrabutilamonio (177 mg, 0,68 mmol) a un matraz de un solo cuello de 25 mL para reflujo durante 12 horas, se concentró, y se vertió en diclorometano y solución salina saturada, la fase orgánica se secó por sulfato sódico anhidro, y se concentró, y se preparó mediante un método convencional y un método quiral (columna: DAICEL CHRAL IC (250 mm × 30 mm, 10 μm); Tiempo de gradiente:: 20 min; Condición: 0.2% DEA EtOH y hexano; Velocidad de flujo: 18 mL/min; 80% EtOH) para obtener un sólido blanco, es decir, el prodcuto T8-A(20 mg, rendimiento: 16.8%). LC-MS:350.2 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 5H), 3.18 (dd, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.27 – 2.01 (m, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) y el producto T8-B (30 mg, rendimiento: 25.3%), LC-MS: 350.2 [M+H]⁺, ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 3H), 3.11 – 3.10 (m, 2H), 3.18 (dd, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 2H), 2.79

(s, 3H), 2.19 (dd, $J = 24.0, 12.8$ Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 9 Experimento de enzimología con JAK1

Materiales experimentales

JAK1 es un tipo de proteína tirosina cinasa, y es comprada a Thermo (Cat#PV4774) ATP fue comprado a Thermo (Cat # PV4774), Tofacitinib fue comprado a Selleck (Cat # S5001), el Kit HTRF KinEASE -TK fue comprado a Cisbio (Cat # 62TKOPEC).

Método experimental

El HTRF ® Kinastm-TK fue un método universal para medir la actividad de la tirosina quinasa mediante un sustrato y un sistema de detección universal. La reacción se realizó en una placa de 384 pocillos (Greiner, Cat # 784075), y el sistema de reacción total fue de 20 μ l. El sistema de reacción incluyó principalmente 1 solución tampón de quinasa, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 0.625 mM, SEB 0,06 μ M, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,01%, TK-n-biotina 1 μ M y ATP 10 μ M. Los compuestos preparados en los ejemplos 1 -8 y el compuesto de control Oclactinib se diluyeron continuamente mediante DMSO a 10 puntos de concentración, y después se transfirieron 100 nl a una placa de medición para el experimento. Después de haber añadido 19,76 nM de JAK1, se inició la reacción, 30 minutos después de la reacción a 25°C, Se añadió un reactivo de detección para terminar la reacción (0,25 x de anticuerpo de TK, 62,5 nM de estreptavidina-XL665). Después de reposar durante 60 minutos a temperatura ambiente, la señal FRET se leyó en un lector Spark10M o un lector de placas EnVision. (HTRF 665/615=665 nm valor de la señal/615nm valor de la señal).

Análisis de los datos

La relación de señal 665/615 se convirtió en porcentaje de inhibición.

La relación de inhibición % = (max-muestra)/(max-min) * 100, en donde, (max) denota una relación del valor de señal 665/615 del pozo de control libre de enzima, (max) denota una relación del valor de señal 665/615 del pozo de control de DMSO.

Resultados

En base al método experimental anterior, la CI50 del compuesto medido se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 1 Resultados de la prueba de actividad enzimática de JAK1

Compuesto	IC₅₀ (nM) relativo
Oclacitinib	12.88
T1-A	<100
T1-B	<100
T2-A	<100
T2-B	100<IC50<1000
T3-A	100<IC50<1000
T3-B	<100
T4-A	<100
T4-B	100<IC50<1000
T5-A	100<IC50<1000
T5-B	100<IC50<1000
T5C	<100
T5-D	<100
T6-A	<100
T6-B	<100
T6-C	<100
T7	<100
T8-A	<100
T8-B	<100

Ejemplo 10 Ensayo PBMC de proliferación celular de IL-2 y perros inducidos con ConA

Materiales experimentales

La proteína IL-2 de perro recombinante (Cys147Ser) se compró de R&D (Cat # 1815-CL-020/CF). El anticuerpo anti-Alexa Fluor 647 de perro se compró a partir de R&D (Cat # 1815-CL-020/CF), concanavalina A de Canavia ensiformis (beba) se compró de Sigma (Cat # C5275 -5 MG). El Maleato de oclacitinib se adquirió en abmol Bioscience (Cat # M5827). Las células de PBMC se compraron en AllCells (Cat #DPB-002).

Método experimental

La citometría de flujo es un tipo de tecnología utilizada para detectar y medir las características físicas y químicas de una población celular o de un osciloscopio de partículas. Se recogió PBMC de perro y se tiñó mediante CFSE, y luego las células (1×10^5 células/pocillo) en una placa de 96 pocillos para la incubación durante 1 hora en un incubador de CO₂ a 37°C. Un compuesto a una concentración correspondiente (el compuesto tenía una concentración inicial de 5 µM, y se diluyó por 3 pliegues a 9%, y el DMSO tenía una concentración final de 0,1%) a los pocillos correspondientes, 4 horas después, se añadieron 50 ng/µl de IL-2 y 1 µg/ml de concanavalina a, las células se incubaron en un incubador de CO₂ al 5% a 37°C durante 120 horas después, se recogieron las células y se tiñeron por anticuerpos Anti-Alexa Fluor 647-conjugados.

Las muestras que contenían células se resuspendieron mediante una solución tampón para el tinte y se inyectaron en una citometría de flujo. Cuando la suspensión celular fluye a través de la citometría de flujo, la suspensión celular que fluye fuera de una pequeña boquilla agregada hacia el centro bajo la acción de la mecánica del fluido de un fluido de la funda. El escurrimiento formado puede hacer que la celda pase a través

de haces láser sucesivamente, solamente una celda para una vez. Cuando las células pasan a través de haces láser, el detector detecta la luz dispersada de las células o partículas. El detector frontal detecta dispersión directa (FS), múltiples detectores colocados sobre la dispersión lateral detectada en el lado (SS); y un detector de fluorescencia detectado por fluorescencia emitida por células o partículas teñidas. Por lo tanto, estas células podrían dividirse en diferentes poblaciones celulares según diferentes FS y SS.

Análisis de los datos

Se clasificó una sola célula cuyos SSC-a y SSC-H mostraron una relación lineal. El CD4 + estaba rodeado por subconjuntos de linfocitos. Se calculó el MFI de la población CD4 +.

Relación de inhibición = (MFI del compuesto-MFI de los pocillos negativos)/(MFI de los pocillos positivos-MFI de los pocillos negativos). En el gráfico de inhibición, el eje X denota la concentración; Y-eje indicado como porcentaje de inhibición.

Se llevó a cabo un gráfico de inhibición para obtener una CI50 del compuesto. Los resultados se muestran en la tabla 2

Tabla 2 Resultados de la prueba

Compuesto	Celula IC50(nM)
Oclacitinib	447.2
T1-A	<1000
T1-B	1000<IC50<5000
T2-A	<1000
T2-B	<1000
T4-A	1000<IC50<5000
T5-C	>5000
T5-D	>5000

Se especifica finalmente que los ejemplos anteriores se utilizan simplemente para describir la solución técnica de la presente invención, pero no se pretende que limiten la misma. Aún cuando la presente invención se ha especificado en detalle con referencia a los ejemplos anteriores, una persona experta en la técnica debe entender; que se pueden hacer todavía las enmiendas en la solución técnica descrita en los ejemplos precedentes, o sustituciones equivalentes a características técnicas parciales o enteras; además, estas enmiendas o sustituciones no desvían la naturaleza de la solución técnica correspondiente del espíritu y alcance de las soluciones técnicas incorporadas en los ejemplos de acuerdo con la presente invención.