

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 852**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2017 PCT/IB2017/053469**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017 WO17216706**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2017 E 17733041 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3468972**

54 Título: **Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de shp2**

30 Prioridad:

**14.06.2016 US 201662349697 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2021**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, ZHUOLIANG;  
FORTANET, JORGE GARCIA;  
KARKI, RAJESH;  
LAMARCHE, MATTHEW J.;  
MAJUMDAR, DYUTI;  
PEREZ, LAWRENCE BLAS;  
SENDZIK, MARTIN;  
SMITH, TROY DOUGLAS;  
YANG, FAN y  
YU, BING**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 810 852 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de shp2

5 AntecedentesCampo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de SHP2. La invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de la invención, preparados farmacéuticos que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos y composiciones en la atención médica integral de enfermedades o trastornos asociados con la actividad anómala de SHP2.

15 Antecedentes de la invención

La fosfatasa con homología a Src de tipo 2 (SHP2, por sus siglas en inglés) es una proteína tirosina · fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares que incluyen la proliferación, la diferenciación, el mantenimiento del ciclo celular y la migración. La SHP2 participa en la señalización a través de las vías de Ras-proteína · cinasa activada por mitógenos, JAK-STAT o fosfoinositol · 3-cinasa-AKT.

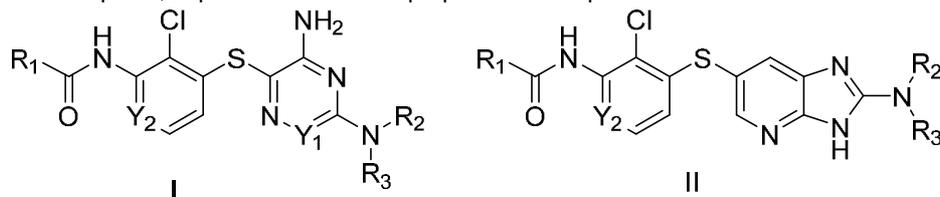
20 SHP2 tiene dos dominios de homología a Src de tipo 2 aminoterminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola carboxiterminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación autoinhibida, inactiva estabilizada por una red de unión en la que participan residuos de ambos dominios N-SH2 y PTP. La estimulación por, por ejemplo, citocinas o factores de crecimiento dar lugar a la exposición del sitio catalítico lo cual provoca la activación enzimática de SHP2.

30 Se han identificado mutaciones en el gen PTPN11 y posteriormente en SHP2 en varias enfermedades humanas, tales como el síndrome de Noonan, síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. SHP2, por lo tanto, representa una diana muy atractiva para el desarrollo de terapias novedosas para el tratamiento de diversas enfermedades. Los compuestos de la presente invención satisfacen la demanda de moléculas de bajo peso molecular que inhiban la actividad de SHP2.

35 Los documentos WO2015/107494 y WO2015/107495 dan a conocer derivados de cloro-arilo con una carboxamida y un resto heteroarilo unido a S como inhibidores de SHP2.

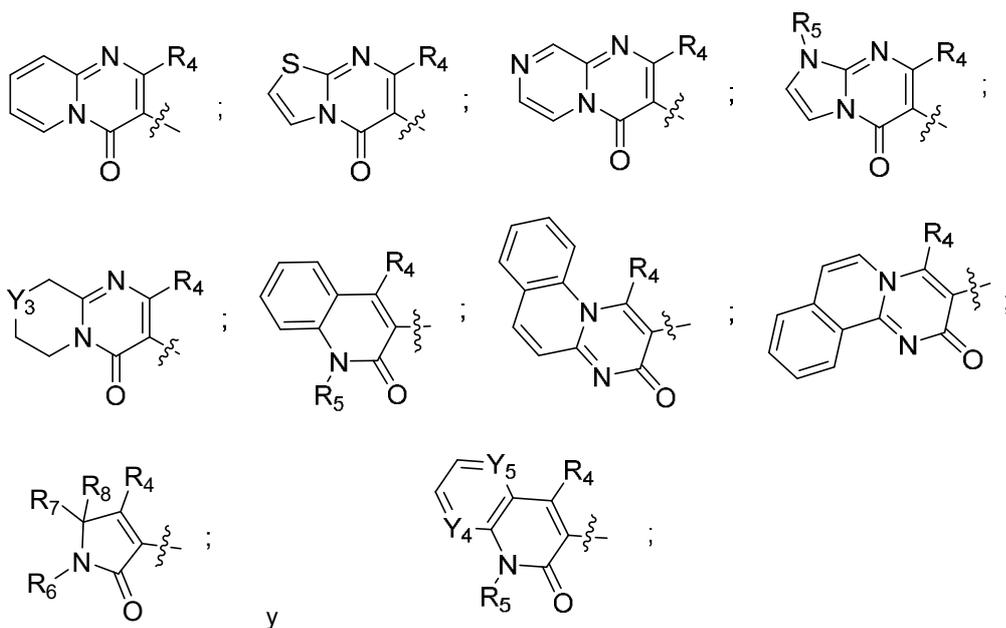
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



40 en los que:

R<sub>1</sub> se selecciona de:



5  $R_2$  y  $R_3$  junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto  $R_2$  como  $R_3$  forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo;  $R_4$  se selecciona de hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$  y  $OC(O)$ (alquilo  $C_{1-3}$ );  $R_5$  se selecciona de H y metilo;  $R_6$  se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo;  $R_7$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo;  $R_8$  se selecciona de hidrógeno y metilo;  $Y_1$  se selecciona de N y CH;  $Y_2$  se selecciona de N y CH;  $Y_3$  se selecciona de NH y  $CH_2$ ;  $Y_4$  se selecciona de N y CH;  $Y_5$  se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado de tipo *N*-óxido, tautómero, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mezclados con uno o más excipientes adecuados.

20 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la modulación de la actividad de SHP2 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, método que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o un derivado de tipo *N*-óxido, isómeros individuales y una mezcla de sus isómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la modulación de la actividad de SHP2 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, método que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o un derivado de tipo *N*-óxido, isómeros individuales y una mezcla de sus isómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación simultánea o secuencial con un agente terapéutico antineoplásico.

30 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de SHP2 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

35 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula I y los derivados de tipo *N*-óxido, derivados de tipo profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Definiciones

40 Los términos generales utilizados con anterioridad y en lo sucesivo en la presente tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario, cuando términos más generales donde quiera que se usen, independientemente unos de otros, puedan remplazarse por definiciones más específicas o permanecer, definiendo de este modo realizaciones más detalladas de la invención:

«Alquilo» se refiere a un resto hidrocarbonado totalmente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se proporcione de otro modo, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-7</sub>) o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos halógenos, hidroxilo o alcoxi. Alquilo halosustituido y alcoxi halosustituido, pueden ser de cadena lineal o estar ramificados e incluye, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y similares.

«Ariilo» significa un conjunto anular aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono anulares. Por ejemplo, un ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. «Arieno» significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo.

«Heteroarilo» es tal como se ha definido para ariilo anteriormente donde uno o más de los miembros anulares es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo C<sub>5-10</sub> tiene un mínimo de 5 miembros tal como indican los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden remplazarse con un heteroátomo. Por consiguiente, heteroarilo C<sub>5-10</sub> incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

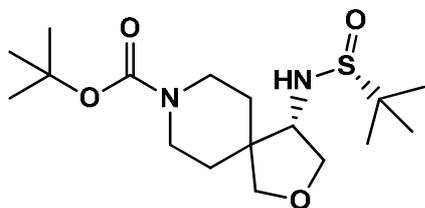
«Cicloalquilo» significa un conjunto anular monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos anulares indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, etc.

«Heterocicloalquilo» significa cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los carbonos anulares indicados se reemplacen con un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-, en el que R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> tal como se utiliza en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfanomorfolino, sulfonomorfolino, etc.

«Halógeno» (o halo) representa preferentemente cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

«SHP2» significa «fosfatasa con homología a Src de tipo 2» y también se conoce como SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 o PTPN11.

Los cánceres que albergan «mutaciones de PTPN11» incluyen pero no se limitan a: N58Y; D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A; D61Y; E69V; F71K; A72V; T73I; E76G, K; R289G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T73I; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71L; A72V; E76A (MDS); Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (neuroblastoma); V46L; N58S; E76V (cáncer de pulmón); R138Q (melanoma); E76G (cáncer de colon).



Para la presente solicitud, la estructura anterior es representada por 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (nombre generado por Chemdraw) y 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfamino)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (nombre reconocido por Chemdraw).

Los compuestos de fórmula I pueden tener formas isoméricas diferentes. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*), preferentemente en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en un doble enlace o especialmente en un anillo pueden estar presentes en forma *cis* (= *Z*) o *trans* (= *E*). Los compuestos pueden estar presentes, por tanto, como mezclas de isómeros o preferentemente como isómeros puros, preferentemente como diastereoisómeros puros o enantiómeros puros.

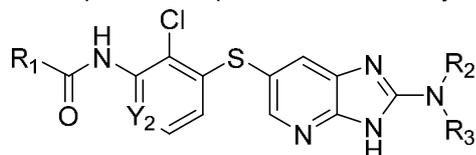
Cuando se mencione un compuesto o compuestos de fórmula I, se pretende además que esto incluya también sus tautómeros.

5 El término «y/o uno de sus tautómeros y/o una de sus sales (preferentemente farmacéuticamente aceptables)» significa especialmente que un compuesto de fórmula I puede estar presente como tal o en una mezcla como tautómero (p. ej., debido a la tautomería ceto-enol, lactama-lactima, amida-ácido imídico o enamina-imina) o en una mezcla (p. ej., causada por una reacción de equivalencia) con su tautómero, o como una sal del compuesto de fórmula I y/o cualquiera de estas formas o mezclas de dos o más de tales formas.

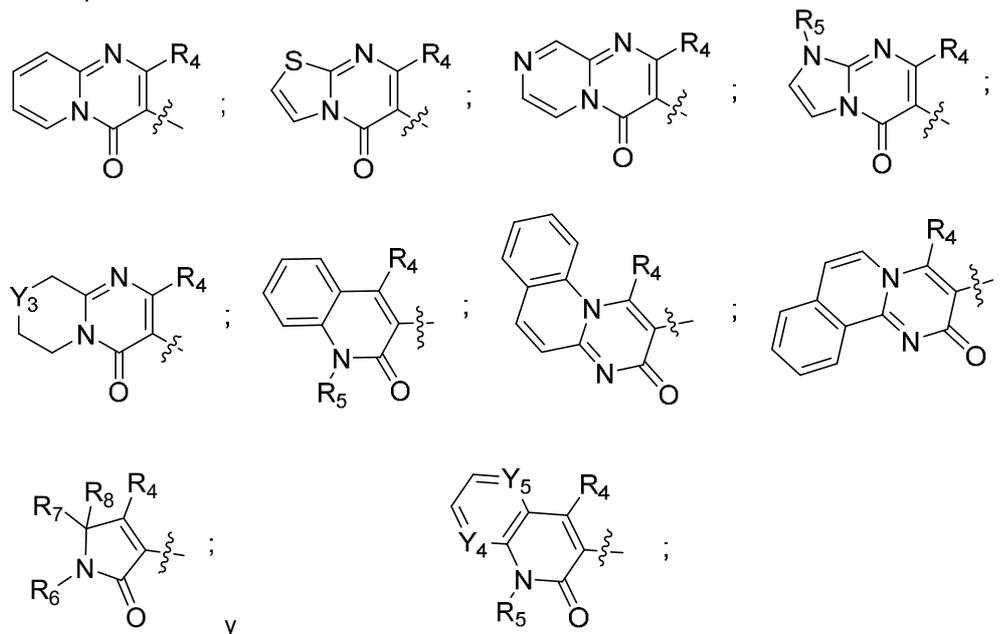
10 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se define como una en que al menos un átomo se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl y <sup>123</sup>I. Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radioactivo tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en los estudios de distribución tisular del fármaco y/o el sustrato. En ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como <sup>2</sup>H puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, tal como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de las necesidades de dosificación. Generalmente se pueden preparar variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

25 Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de SHP2. En un aspecto de la invención, con respecto a compuestos de fórmula I y II, son compuestos de fórmula II:



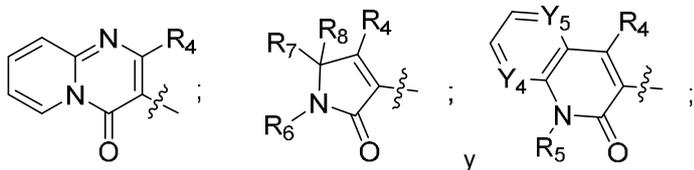
30 en los que: R<sub>1</sub> se selecciona de:



35 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está

5 sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo; R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo; R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo; R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo; R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo; R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo; Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>2</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>3</sub> se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>; Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

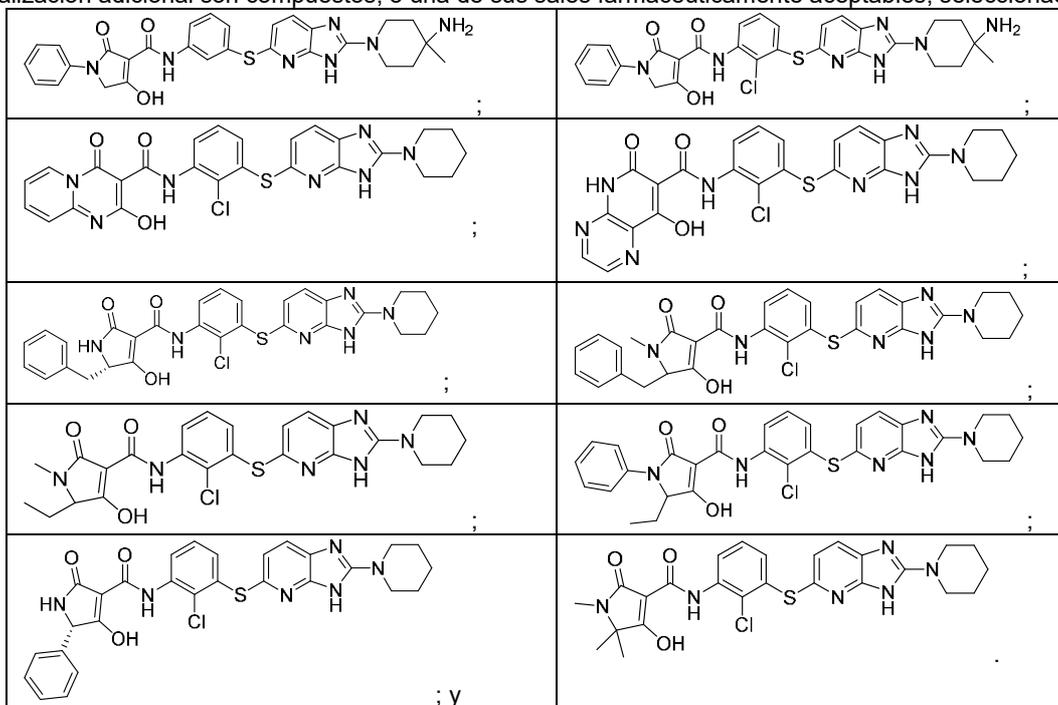
En una realización adicional son compuestos, o su sal farmacéuticamente aceptable, en los que: R<sub>1</sub> se selecciona de:



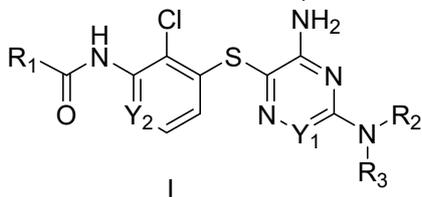
10

R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo; R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo; R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo; R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo; R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo; Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH; e Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH.

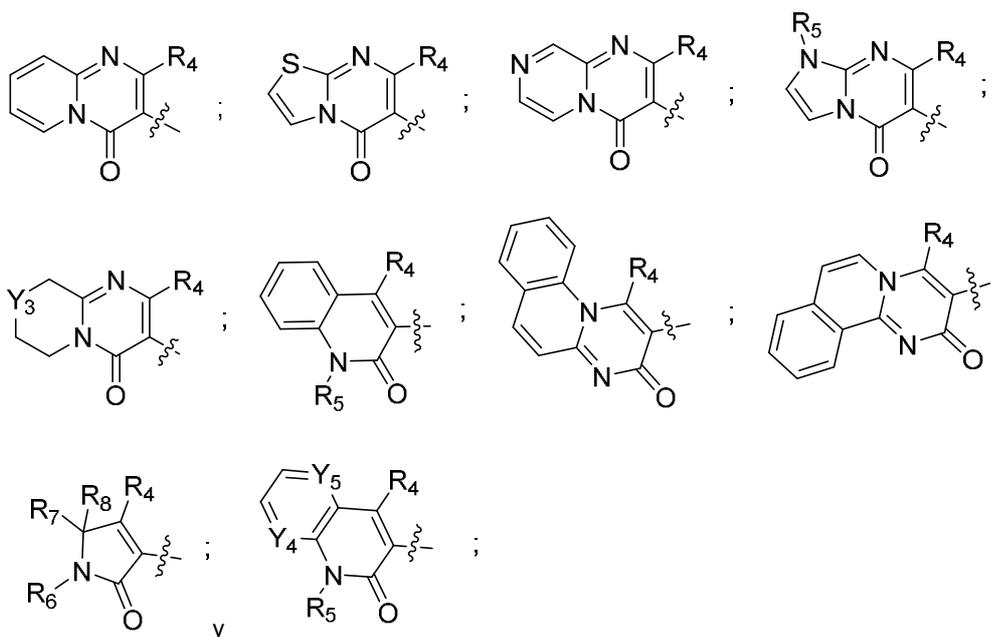
15 En una realización adicional son compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionados de:



En otra realización son compuestos de fórmula I:



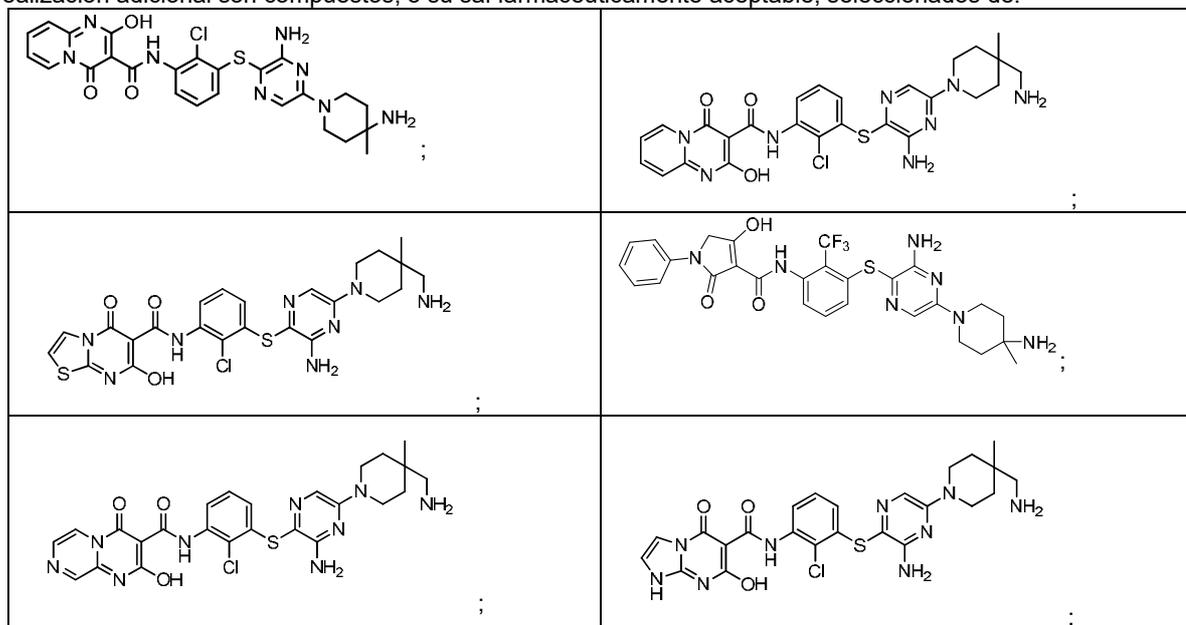
20 en los que: R<sub>1</sub> se selecciona de:

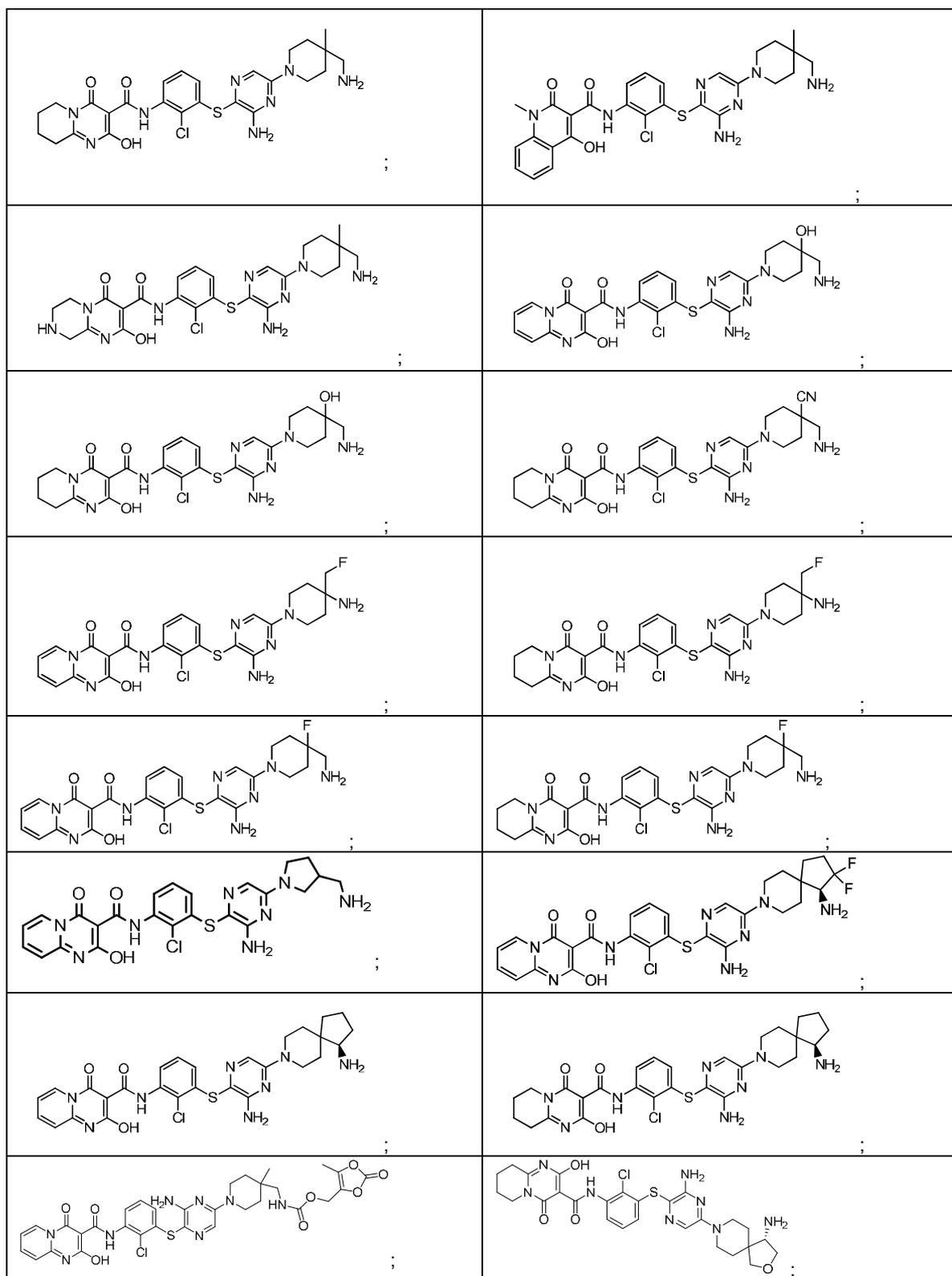


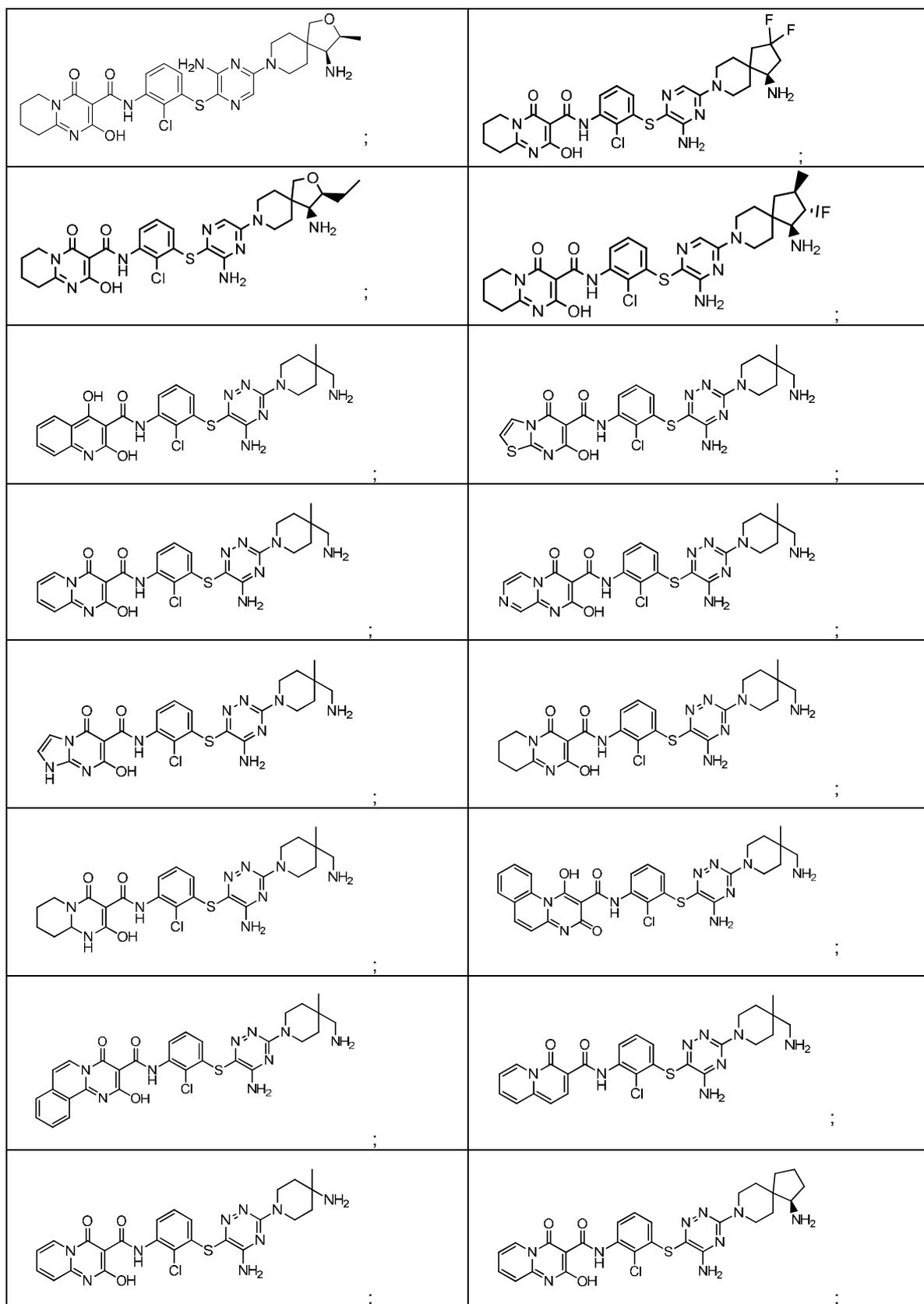
5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo; R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo; R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo; R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo; R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo; R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo; Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>2</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>3</sub> se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>; Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

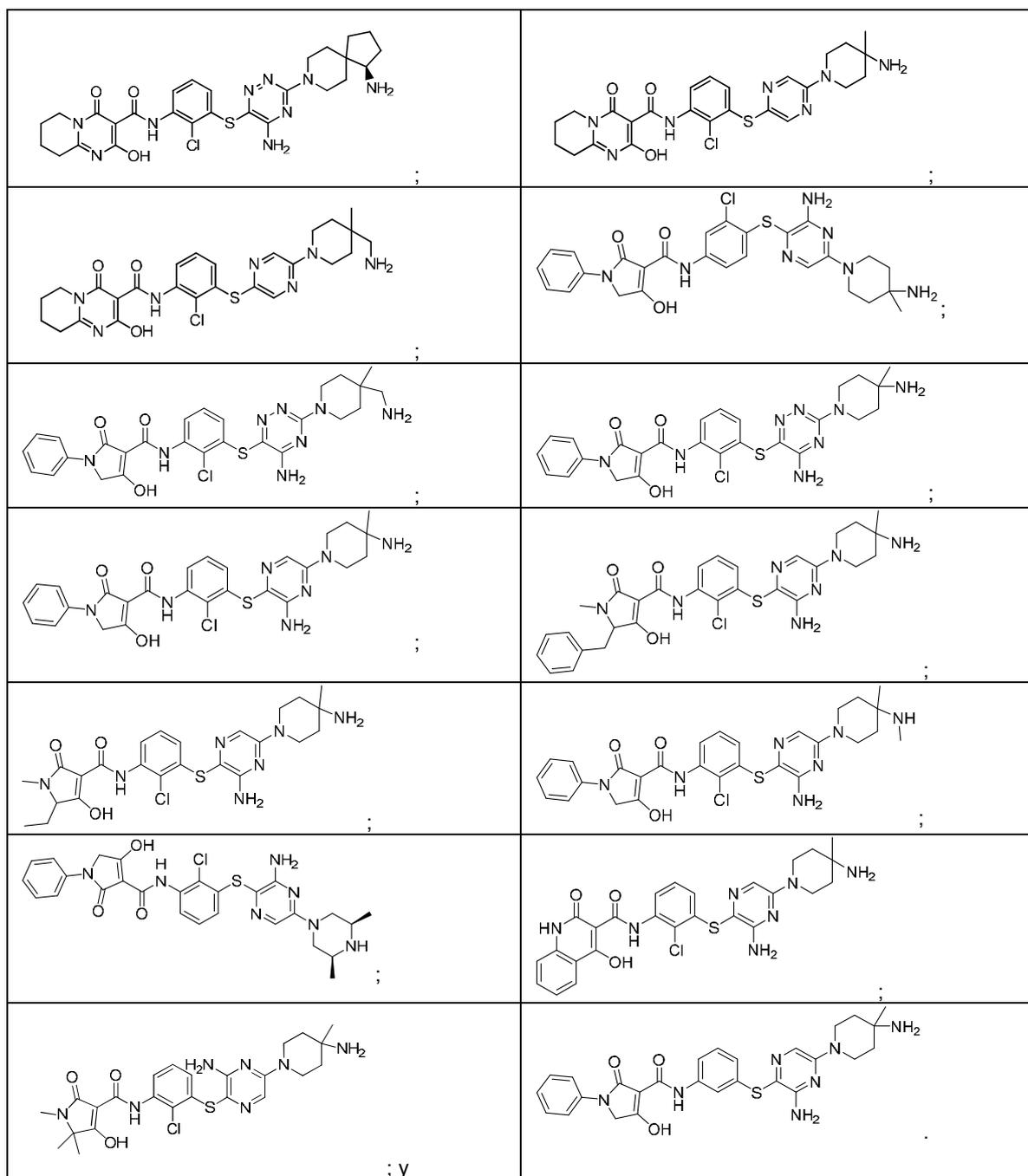
10

En una realización adicional son compuestos, o su sal farmacéuticamente aceptable, seleccionados de:









### Farmacología y utilidad

- 5 La fosfatasa con homología a Src de tipo 2 (SHP2) es una proteína tirosina·fosfatasa codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares que incluyen la proliferación, la diferenciación, el mantenimiento del ciclo celular y la migración. La SHP2 participa en la señalización a través de las vías de Ras-proteína·cinasa activada por mitógenos, JAK-STAT o fosfoinositol·3-cinasa-AKT. SHP2 media la activación de las cinasas MAP Erk1 y Erk2 (Erk1/2, Erk) por parte de tirosina·cinasas receptoras tales como ErbB1, ErbB2 y c-Met.
- 10 SHP2 tiene dos dominios de homología a Src de tipo 2 aminoterminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola carboxiterminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva, que inhibe su propia actividad a través de una red de unión en la que participan residuos de ambos dominios N-SH2 y PTP. En respuesta a la estimulación por el factor de crecimiento, SHP2

se une a sitios de tirosina fosforilada específicos en proteínas de acoplamiento tales como Gab1 y Gab2 a través de sus dominios SH2. Esto induce un cambio conformacional que provoca la activación de SHP2.

Se han identificado mutaciones en PTPN11 en varias enfermedades humanas, tales como el síndrome de Noonan, síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. SHP2 es una molécula de señalización posterior importante para una diversidad de tirosina·cinasas receptoras, que incluyen los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF-R) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). SHP2 también es una molécula de señalización posterior importante para la activación de la vía de la proteína·cinasa activada por mitógenos (MAP, por sus siglas en inglés) que puede dar lugar a transformación celular, un requisito previo para el desarrollo de cáncer. La atenuación de SHP2 inhibía significativamente el crecimiento celular de líneas celulares de cáncer de pulmón con mutación de SHP2 o traslocaciones de EML4/ALK, así como cánceres esofágicos y cánceres de mama con EGFR amplificado. SHP2 también se activa con posterioridad a oncogenes en el carcinoma gástrico, linfoma de células grandes anaplásico y glioblastoma.

Síndrome de Noonan (NS, por sus siglas en inglés) y síndrome Leopard (LS, por sus siglas en inglés) - Las mutaciones de PTPN11 causan LS (múltiples lentigos, anomalías en la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento, hipoacusia neurosensorial) y NS (anomalías congénitas que incluyen cardiopatías, anomalías craneofaciales y talla baja). Ambos trastornos forman parte de una familia de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones en la línea germinal en componentes de la vía de la proteína·cinasa activada por mitógenos RAS/RAF/MEK/ERK, necesarios para un crecimiento y diferenciación normales de las células. La regulación anómala de esta vía tiene efectos importantes, particularmente en el desarrollo cardíaco, que dan como resultado diversas anomalías, que incluyen defectos valvuloseptales y/o cardiomiopatía hipertrófica (HCM, por sus siglas en inglés). Se ha determinado que las perturbaciones de la vía de señalización de MAPK son esenciales para estos trastornos y en los seres humanos se han identificado varios genes candidatos a lo largo de esta vía que incluyen mutaciones en KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 y CBL. El gen mutado con mayor frecuencia en NS y LS es PTPN11. Las mutaciones de la línea germinal en PTPN11 (SHP2) se encuentran en ~50 % de los casos con NS y casi todos los pacientes con LS que comparten ciertas características con NS. Para NS, las sustituciones Y62D e Y63C en la proteína son en gran medida invariables y se encuentran entre las mutaciones más habituales. Estas dos mutaciones afectan a la conformación catalíticamente inactiva de SHP2 sin perturbar la unión de la fosfatasa a sus compañeros de señalización fosforilados.

Leucemias mielomonocíticas juveniles (JMML, por sus siglas en inglés) - Se producen mutaciones somáticas en PTPN11 (SHP2) en aproximadamente el 35% de los pacientes con JMML, un trastorno mieloproliferativo infantil (MPD, por sus siglas en inglés). Estas mutaciones de ganancia de función son normalmente mutaciones puntuales en el dominio N-SH2 o en el dominio de fosfatasa, que evitan la autoinhibición entre el dominio catalítico y el dominio N-SH2, lo cual provoca la actividad de SHP2.

Leucemia mieloide aguda - Se han identificado mutaciones de PTPN11 en: ~10% de las leucemias agudas pediátricas, tales como el síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés); ~7% de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (B-ALL, por sus siglas en inglés); y ~4% de leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés).

Las mutaciones de NS y leucemia causan cambios en aminoácidos ubicados en la superficie de contacto formada por los dominios N-SH2 y PTP en la conformación de SHP2 autoinhibida, que alteran la interacción intramolecular inhibitoria, lo cual da lugar a hiperactividad del dominio catalítico.

SHP2 actúa como regulador positivo en la señalización de la tirosina·cinasa receptora (RTK). Los cánceres que contienen alteraciones de RTK (EGFR<sup>amp</sup>, Her2<sup>amp</sup>, FGFR<sup>amp</sup>, Met<sup>amp</sup>, RTK traslocada/activada, es decir, ALK, BCR/ABL) incluyen el cáncer esofágico, de mama, pulmón, colon, gástrico, glioma, de cabeza y cuello.

El cáncer esofágico (o cáncer de esófago) es una neoplasia maligna del esófago. Hay varios subtipos, principalmente el cáncer escamocelular (<50%) y el adenocarcinoma. Hay una alta tasa de expresión de RTK en el adenocarcinoma esofágico y el cáncer escamocelular. Un inhibidor de SHP2 de la invención se puede emplear, por lo tanto, para estrategias de tratamiento innovadoras.

El cáncer de mama es uno de los principales tipos de cáncer y una de las principales causas de muerte en mujeres, donde las pacientes desarrollan resistencia a los fármacos actuales. Hay cuatro subtipos principales de cánceres de mama que incluyen luminal A, luminal B, de tipo Her2 y triple negativo/de tipo basal. El cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) es un cáncer de mama agresivo que carece de tratamiento dirigido específico. El receptor I del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) ha resultado ser una diana prometedoras en TNBC. La inhibición de Her2, así como EGFR a través de SHP2, puede ser una terapia prometedoras en el cáncer de mama.

5 Cáncer de pulmón - NSCLC (siglas en inglés del carcinoma broncopulmonar no microcítico) es en la actualidad una de las principales causas de mortalidad provocada por el cáncer, que representa aproximadamente el 85% de los cánceres de pulmón (predominantemente adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares). Aunque la quimioterapia citotóxica sigue siendo una parte importante del tratamiento, los tratamientos dirigidos basados en alteraciones genéticas tales como EGFR y ALK en el tumor tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento dirigido.

10 Cáncer de colon - Se sabe que aproximadamente del 30% al 50% de los tumores colorrectales tienen un *KRAS* mutado (anómalo), y se producen mutaciones de BRAF en del 10 al 15% de los cánceres colorrectales. Para un subgrupo de pacientes cuyos tumores colorrectales se ha demostrado que sobreexpresan EGFR, estos pacientes presentan una respuesta clínica favorable a la terapia anti-EGFR.

15 El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más frecuentes. En la técnica hay constancia de la expresión anómala de tirosina cinasas, tal como refleja la fosforilación anómala de tirosina en células de cáncer gástrico. Tres tirosina cinasas receptoras, *c-met* (receptor de HGF), el receptor 2 de FGF y *erbB2/neu* se amplifican frecuentemente en los carcinomas gástricos. Por tanto, la subversión de diferentes vías de señalización puede contribuir a la evolución de diferentes tipos de cánceres gástricos.

20 El neuroblastoma es un tumor pediátrico del sistema nervioso simpático en desarrollo, que representa aproximadamente el 8% de los cánceres infantiles. Se ha propuesto que las alteraciones genómicas del gen de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) contribuyen a la patogenia del neuroblastoma.

25 Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN). Unos niveles altos de expresión de EGFR se correlacionan con un mal pronóstico y la resistencia a la radioterapia en una diversidad de cánceres, principalmente en el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés). El bloqueo de la señalización de EGFR provoca la inhibición de la estimulación del receptor, la proliferación celular y una reducción de la agresividad y las metástasis. El EGFR es, por lo tanto, una diana principal para una nueva terapia antineoplásica en SCCHN.

30 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de SHP2. La invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de la invención y preparados farmacéuticos que comprenden tales compuestos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de trastornos mediados por SHP2 que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terap ticamente eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se define en el Sumario de la invención.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dichos trastornos mediados por SHP2 son cánceres seleccionados de, pero no limitados a: JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad anómala de SHP2. Por tanto, como un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: NS; LS; JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico; cáncer de cabeza y cuello.

45 Un inhibidor de SHP2 de la presente invención puede combinarse fructiferamente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, particularmente en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmac ticamente aceptables, tal como se ha definido anteriormente, se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado, en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes quimioterápicos, por ejemplo, inhibidores de la mitosis tales como un taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes antineoplásicos, p. ej., cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-(1H,3H)-pirimidinadiona (5-FU), flutamida o gemcitabina.

Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, que incluyen la actividad sinérgica, en terapia.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, t pica o intranasal.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía sistémica.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho paciente es un mamífero.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho paciente es un primate.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, donde dicho paciente es un ser humano.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno mediado por SHP2, que comprende el paso de: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterápico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se define en el Sumario de la invención.

#### 15 Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, p. ej., los destinados a la absorción yugal, sublingual y sistémica, inyecciones intravenosas rápidas, polvos, gránulos, pastas para la aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una disolución o suspensión estéril, o formulación de liberación mantenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o espray aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal.

30 La frase «cantidad terapéuticamente eficaz» tal como se utiliza en la presente significa aquella cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal con una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

35 La frase «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.

40 La frase «portador farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, auxiliar de fabricación (p. ej., lubricante, talco, estearato de magnesio, calcio o cinc, o ácido esteárico) o material encapsulante disolvente líquido o sólido, que participa en el traslado o transporte del compuesto en cuestión desde un órgano o una parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser «aceptable» en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias atóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas.

60 Tal como se ha expuesto anteriormente, ciertas realizaciones de los compuestos de la presente pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y son, por tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. A este respecto, el término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente atóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o bien por separado, haciendo reaccionar un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo durante la purificación

posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, nafilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) «Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales atóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, p. ej., de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, tales sales atóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

15 En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término «sales farmacéuticamente aceptables», en estos casos, se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente atóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *supra*)

25 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

30 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como el ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes liposolubles, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

35 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (que incluye yugal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualesquiera métodos conocidos en la técnica farmacéutica. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedador que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma farmacéutica individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, con la mayor preferencia de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

50 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, p. ej., ácidos biliares, y portadores poliméricos, p. ej., poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente invención esté biodisponible por vía oral.

55 Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, en caso necesario, dando forma al producto.

60 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base con sabor, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, granulados, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales, y similares, conteniendo, cada una, una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como una inyección intravenosa rápida, electuario o pasta.

En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas con cubierta de gelatina blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar empleando algún aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y granulados, se pueden ranurar o preparar, opcionalmente, con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada de su principio activo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para la liberación rápida, p. ej., liofilizadas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos.

Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, aromatizantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres polioxietilenados de sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio u óvulo vaginal, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato y, que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray que contienen portadores tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

5 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, espráis, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que se puedan requerir.

10 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

15 Los polvos y espráis pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los espráis pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

20 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

25 También se contemplan que están comprendidas en el alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, disoluciones, polvos, pomadas oftálmicas y similares.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario, o agentes de suspensión o espesantes.

35 Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retarden la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

45 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

50 Las formas inyectables de liberación lenta se preparan formando matrices de microencapsulación de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco respecto a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación lenta por atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a los seres humanos y los animales, estos se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, de un 0,1 a un 99% (más preferentemente, de un 10 a un 30%) de principio activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Los preparados de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Se administran, evidentemente, en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de cápsulas o comprimidos, por inyección, inhalación, colirio, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante una loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

15 Las frases «administración parenteral» y «administrado por vía parenteral», tal como se utilizan en la presente, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente por inyección e incluye, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarraquídea e intraesternal.

20 Las frases «administración sistémica», «administrado por vía sistémica», «administración periférica» y «administrado periféricamente», tal como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

25 Estos compuestos se pueden administrar a los seres humanos y otros animales para su terapia por cualquier vía de administración adecuada, que incluye por vía oral, nasal, como mediante, por ejemplo, un spray, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como mediante polvos, pomadas o gotas, que incluye por vía yugal y sublingual.

30 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.

40 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o su éster, sal o amida, la vía de administración, el momento de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular que se esté empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado general de salud y los antecedentes médicos del paciente que se esté tratando, y factores similares muy conocidos en los campos médicos.

45 Un médico o veterinario con experiencia en el técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles menores que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

50 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis eficaz de este tipo generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día.

55 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. La dosificación preferida es una administración al día.

60 Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre en solitario, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración de cualquier manera conveniente para su uso en seres humanos o medicina veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos en cuestión, tal como se ha descrito anteriormente, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, que incluye las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pócimas (disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, inyecciones intravenosas rápidas, polvos, granulados, pastas para la aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, una disolución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o espray aplicado a la piel, los pulmones o las membranas mucosas; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, crema o espuma; (5) por vía sublingual o yugal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

Se pretende que el término «tratamiento» abarque también la profilaxis, terapia y cura.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, que incluye primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, vacunos, porcinos y ovinos; y aves de corral y animales domésticos en general.

El compuesto de la invención se puede administrar tal cual o en mezclas con portadores farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar junto con agentes antimicrobianos tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La politerapia incluye, por tanto, la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo de manera que los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado no hayan desaparecido por completo cuando se administre el siguiente.

La tecnología de microemulsificación puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrine (Dordunoo, S. K., *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., *et al.*, *J Pharm Sci* 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsificación proporciona una mayor biodisponibilidad dirigiendo preferentemente la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, lo que omite de este modo el paso por el hígado, y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

Aunque se contemplen todos los portadores anfífilos adecuados, los portadores preferidos en la actualidad son generalmente aquellos que tienen categoría de considerados seguros (GRAS, por sus siglas en inglés), y que pueden tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior, cuando la disolución entra en contacto con una fase acuosa compleja (como la que se encuentra en el tubo digestivo humano). Habitualmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos los glicéridos grasos de polietileno glicolizado y los polietilenglicoles.

Se contemplan particularmente portadores anfífilos comercializados, que incluyen la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-mono-laurato y di-laurato, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por varias empresas de los Estados Unidos y a nivel mundial).

Son polímeros hidrófilos adecuados para su uso en la presente invención aquellos que se disuelven fácilmente en agua, que pueden estar unidos covalentemente a lípidos formadores de vesículas y que son tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico y alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son los que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 Dalton a aproximadamente 5000 o 10 000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 300 Dalton a aproximadamente 5000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol con un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5000 Dalton, y más preferentemente con un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 Dalton (PEG(750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros que contienen; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aproximadamente tres monómeros, tales como polímeros de PEG que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 Dalton).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, polihidroxipropilmetacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida y celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos,

polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de estos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli(ácidos hialurónicos), policianoacrilatos, y combinaciones, mezclas o copolímeros de estos.

5

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa, designadas por la letra griega alfa, beta o gamma, respectivamente. Se desconoce la existencia de ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glicosídicos. Como consecuencia de la conformación en silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) están ubicados en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están ubicados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrófilas, lo que hace que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En cambio, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, dado que están recubiertas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos de tipo éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con diversos compuestos relativamente hidrófobos que incluyen, por ejemplo, compuestos esteroideos tales como 17.beta-estradiol (véase, p. ej., van Uden *et al.*, *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejos tiene lugar por interacciones de Van der Waals y por la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

10

15

Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen en gran medida del tipo y el grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua varía de insoluble (p. ej., triacetil-beta-ciclodextrina) a un 147% soluble (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos disolventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas permiten controlar la solubilidad de los distintos componentes de la formulación al aumentar o disminuir su solubilidad.

20

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), *et al.* (Pat. de EE. UU. N.º 3 453 259) y Gramera, *et al.* (Pat. de EE. UU. N.º 3 459 731) describen ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Pat. de EE. UU. N.º 3 453 257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, Pat. de EE. UU. N.º 3 420 788) y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Pat. de EE. UU. N.º 3 426 011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han agregado a la ciclodextrina precursora ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosfosfónicos, ácidos tiosulfónicos y ácidos sulfónicos [véase, Parmeter (III), *supra*]. Además, se han descrito derivados de tipo éter sulfoalquilico de ciclodextrina en Stella, *et al.* (Pat. de EE. UU. N.º 5 134 127).

25

30

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa lipídica que encierra un compartimento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilaminares pequeñas (SUV, por sus siglas en inglés) tienen una única membrana y normalmente un diámetro que varía entre 0,02 y 0,05 µm; las vesículas unilaminares grandes (LUV, por sus siglas en inglés) son normalmente mayores de 0,05 µm. Las vesículas oligolaminares grandes y las vesículas multilaminares tienen múltiples capas de membrana, habitualmente concéntricas, y normalmente mayores de 0,1 µm. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan vesículas multivesiculares.

35

40

Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de la presente invención, donde la membrana liposómica está formulada para proporcionar un liposoma con una capacidad de transporte mayor. Como alternativa o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido en o adsorbido sobre la bicapa liposómica del liposoma. El compuesto de la presente invención puede formar un agregado con un tensioactivo lipídico y ser transportado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana liposómica está formulada para resistir los efectos perturbadores del agregado de principio activo-tensioactivo.

45

De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de modo que las cadenas de PEG se extienden desde la superficie interna de la bicapa lipídica al espacio interior encapsulado por el liposoma y se extienden desde el exterior de la bicapa lipídica al entorno circundante.

50

Los principios activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están en forma solubilizada. Los agregados de tensioactivo y principio activo (tales como emulsiones o micelas que contienen el principio activo de interés) pueden estar atrapados dentro del espacio interior de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa dispersando y solubilizando el principio activo, y se puede seleccionar de cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado que incluye, pero no se limita a, lisofosfatidilcolinas (LPC) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente C.sub.14 a aproximadamente C.sub.20). Los lípidos derivatizados con polímeros tales como los PEG-lípidos también se pueden utilizar para la formación de micelas puesto que actuarán inhibiendo la fusión de micela/membrana, y puesto que la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo disminuye la CMC del tensioactivo y favorece la formación de micelas. Se prefieren tensioactivos con valores de CMC en el intervalo micromolar; tensioactivos de CMC mayor se pueden utilizar para preparar micelas atrapadas dentro de

55

60

liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de tensioactivos micelares podrían afectar a la estabilidad de la bicapa liposómica y serían un factor al diseñar un liposoma de una estabilidad deseada.

5 Los liposomas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por cualquiera de una diversidad de técnicas que se conocen en la técnica. Véanse, p. ej., la Pat. de EE. UU. N.º 4 235 871; las solicitudes de PCT publicadas WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

10 Por ejemplo, los liposomas de la presente invención se pueden preparar difundiendo un lípido derivatizado con un polímero hidrófilo en liposomas preformados, tal como exponiendo los liposomas preformados a micelas compuestas por polímeros injertados en lípidos, en las concentraciones de lípidos correspondientes al porcentaje molar final de lípido derivatizado que sea el deseado en el liposoma. Los liposomas que contienen un polímero hidrófilo también se pueden formar por técnicas de homogeneización, hidratación en el campo lipídico o extrusión, como las que se conocen en la técnica.

15 En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para que tengan tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de dimensionamiento eficaz implicar extruir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de los poros de la membrana corresponderá más o menos a los tamaños más grandes de los liposomas producidos por extrusión a través de esa membrana. Véase, p. ej., la Pat. de EE. UU. N.º 4 737 323 (12 de abril de 1988).

25 Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material encapsulante, la concentración del fármaco encapsulado y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para que sea dependiente del pH, por ejemplo, utilizando un recubrimiento sensible al pH que libere solamente a un pH bajo, como en el estómago, o un pH mayor, como en el intestino. Se puede utilizar un recubrimiento entérico para evitar que se produzca la liberación hasta después de pasar por el estómago. Se pueden utilizar varios recubrimientos o mezclas de cianamida encapsuladas en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida de la liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, lo cual puede aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco por difusión desde la cápsula. También se pueden utilizar excipientes que modifican la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que aumenten la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, añadir como una fase diferente (es decir, como partículas) o se pueden codisolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser entre un 0,1 y un treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cinc e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y tensioactivos tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que aportan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se añaden como particulados. El intervalo debería ser de entre un uno y un treinta por ciento (p/p de polímero).

45 La absorción también se puede manipular mediante la alteración del tiempo de permanencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como el material encapsulante, un polímero adhesivo a la mucosa. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y especialmente poliacrilatos (tal como se utiliza en la presente, poliacrilatos se refiere a los polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

#### 50 Combinaciones farmacéuticas

La invención se refiere especialmente al uso de un compuesto de fórmula I (o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente; donde la respuesta al tratamiento es beneficiosa tal como se demuestra, por ejemplo, por la eliminación parcial o total de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta su cura o remisión completa.

55 Un compuesto de fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con los siguientes compuestos y conjugados de anticuerpo-fármaco:

60 Inhibidores de BCR-ABL: Imatinib (Gleevec®); clorhidrato de Nilotinib; Nilotinib (Tasigna®); Dasatinib (BMS-345825); Bosutinib (SKI-606); Ponatinib (AP24534); Bafetinib (INNO406); Danusertib (PHA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7); Saracatinib (AZD0530); y *N*-[2-[(1*S*,4*R*)-6-[[4-(Ciclobutilamino)-5-(trifluorometil)-2-pirimidinil]amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4-imin-9-il]-2-oxoetil]-acetamida (PF-03814735, CAS 942487-16-3).

Inhibidores de ALK: PF-2341066 (XALKOR<sup>®</sup>; crizotinib); 5-cloro-*N*4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina; GSK1838705A; y CH5424802.

Inhibidores de BRAF: Vemurafanib (PLX4032); y Dabrafenib.

Inhibidores de FLT3 - malato de sunitinib (vendido con el nombre comercial Sutent<sup>®</sup> por Pfizer); PKC412 (midostaurina); tanutinib, sorafenib, sunitinib, midostaurina, lestaurtinib, KW-2449, quizartinib (AC220) y crenolanib.

Inhibidores de MEK - trametinib.

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): Bevacizumab (vendido con el nombre comercial Avastin<sup>®</sup> por Genentech/Roche), axitinib, (*N*-metil-2-[[3-[(*E*)-2-piridin-2-iletetil]-1*H*-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, conocida también como AG013736 y descrita en la Publicación de PCT N.º WO 01/002369), Alaninato de Brivanib (2-aminopropanoato de (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-*fj*][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-ilo), conocido también como BMS-582664), motesanib (*N*-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1*H*-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida y descrita en la Publicación de PCT N.º WO 02/066470), pasireotide (conocido también como SOM230 y descrito en la Publicación de PCT N.º WO 02/010192), sorafenib (vendido con el nombre comercial Nexavar<sup>®</sup>);

Inhibidores del receptor de HER2: Trastuzumab (vendido con el nombre comercial Herceptin<sup>®</sup> por Genentech/Roche), neratinib (conocido también como HKI-272, (*2E*)-*N*-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida, y descrito en la Publicación de PCT N.º WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (vendido con el nombre comercial Tykerb<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline); Trastuzumab emtansina (en Estados Unidos, ado-trastuzumab emtansina, nombre comercial Kadcyta) - un conjugado de anticuerpo-fármaco que consiste en el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) unido al agente citotóxico mertansina (DM1);

Anticuerpos contra CD20: Rituximab (vendido con el nombre comercial Riuxan<sup>®</sup> y MabThera<sup>®</sup> por Genentech/Roche), tositumomab (vendido con los nombres comerciales Bexxar<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline), ofatumumab (vendido con el nombre comercial Arzerra<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline);

Inhibidores de tirosina-cinasa: clorhidrato de Erlotinib (vendido con el nombre comercial Tarceva<sup>®</sup> por Genentech/Roche), Linifanib (*N*-[4-(3-amino-1*H*-indazol-4-il)fenil]-*N'*-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, conocida también como ABT 869, disponible en Genentech), malato de sunitinib (vendido con el nombre comercial Sutent<sup>®</sup> por Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 6 780 996), dasatinib (vendido con el nombre comercial Sprycel<sup>®</sup> por Bristol-Myers Squibb), armala (conocida también como pazopanib, vendida con el nombre comercial Votrient<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline), imatinib y mesilato de imatinib (vendidos con los nombres comerciales Gilvec<sup>®</sup> y Gleevec<sup>®</sup> por Novartis);

Inhibidores de la síntesis de ADN: Capecitabina (vendida con el nombre comercial Xeloda<sup>®</sup> por Roche), clorhidrato de gemcitabina (vendido con el nombre comercial Gemzar<sup>®</sup> por Eli Lilly and Company), nelarabina ((*2R,3S,4R,5R*)-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolan-3,4-diol, vendido con los nombres comerciales Arranon<sup>®</sup> y Atriance<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline);

Agentes antineoplásicos: oxaliplatino (vendido con el nombre comercial Eloxatin<sup>®</sup> por Sanofi-Aventis y descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 4 169 846);

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Gefitinib (vendido con el nombre comercial Iressa<sup>®</sup>), *N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[3(*S*)-tetrahydro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetilamino)-2-butenamida, vendido con el nombre comercial Tovok<sup>®</sup> por Boehringer Ingelheim), cetuximab (vendido con el nombre comercial Erbitux<sup>®</sup> por Bristol-Myers Squibb), panitumumab (vendido con el nombre comercial Vectibix<sup>®</sup> por Amgen);

Inhibidores de la dimerización de HER: Pertuzumab (vendido con el nombre comercial Omnitarg<sup>®</sup>, por Genentech);

Moduladores del factor estimulador de colonias de granulocitos humano (G-CSF): Filgrastim (vendido con el nombre comercial Neupogen<sup>®</sup> por Amgen);

Inmunomoduladores: Afutuzumab (disponible en Roche<sup>®</sup>), pegfilgrastim (vendido con el nombre comercial Neulasta<sup>®</sup> por Amgen), lenalidomida (conocida también como CC-5013, vendido con el nombre comercial Revlimid<sup>®</sup>), talidomida (vendida con el nombre comercial Thalomid<sup>®</sup>);

Inhibidores de CD40: Dacetuzumab (conocido también como SGN-40 o huS2C6, disponible en Seattle Genetics, Inc);

- Agonistas del receptor proapoptótico (PARA): Dulanermin (conocido también como AMG-951, disponible en Amgen/Genentech);
- 5 Antagonistas de Hedgehog: 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonyl)-benzamida (conocida también como GDC-0449 y descrita en la Publicación de PCT N.º WO 06/028958);
- 10 Inhibidores de PI3K: 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (conocida también como GDC 0941 y descrita en las Publicaciones de PCT N.º WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (conocido también como BEZ 235 o NVP-BEZ 235 y descrito en la Publicación de PCT N.º WO 06/122806);
- Inhibidores de la fosfolipasa A2: Anagrelida (vendida con el nombre comercial Agrylin®);
- 15 Inhibidores de BCL-2: 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-*N*-[[4-[[[(1*R*)-3-(4-morfolinil)-1-[[feniltio]metil]propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]benzamida (conocida también como ABT-263 y descrita en la Publicación de PCT N.º WO 09/155386);
- 20 Inhibidores de la cinasa de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK): XL-518 (N.º Cas 1029872-29-4, disponible en ACC Corp.);
- Inhibidores de aromatasa: Exemestano (vendido con el nombre comercial Aromasin® por Pfizer), letrozol (vendido con el nombre comercial Femara® por Novartis), anastrozol (vendido con el nombre comercial Arimidex®);
- 25 Inhibidores de la topoisomerasa I: Irinotecán (vendido con el nombre comercial Camptosar® por Pfizer), clorhidrato de topotecán (vendido con el nombre comercial Hycamtin® por GlaxoSmithKline);
- Inhibidores de la topoisomerasa II: etopósido (conocido también como VP-16 y fosfato de Etopósido, vendido con los nombres comerciales Toposar®, VePesid® y Etopophos®), tenipósido (conocido también como VM-26, vendido con el nombre comercial Vumon®);
- 30 Inhibidores de mTOR: Temsirolimus (vendido con el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimus (conocido anteriormente como deferolimus, dimetilfosinato de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, conocido también como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación de PCT N.º WO 03/064383), everolimus (vendido con el nombre comercial Afinitor® por Novartis);
- 35 Inhibidores de la reabsorción ósea osteoclástica: Ácido 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil)fosfónico monohidratado (vendido con el nombre comercial Zometa® por Novartis);
- 40 Conjugados de anticuerpo contra CD33 y fármaco: Gemtuzumab ozogamicina (vendido con el nombre comercial Mylotarg® por Pfizer/Wyeth);
- 45 Conjugados de anticuerpo contra CD22 y fármaco: Inotuzumab ozogamicina (al que también se hace referencia como CMC-544 y WAY-207294, disponible en Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);
- Conjugados de anticuerpo contra CD20 y fármaco: Ibritumomab tiuxetán (vendido con el nombre comercial Zevalin®);
- 50 Análogos de somatostatina: octreotida (conocida también como acetato de octreotida, vendida con los nombres comerciales Sandostatín® y Sandostatin LAR®);
- Interleucina-11 (IL-11) sintética: oprelvekina (vendida con el nombre comercial Neumega® por Pfizer/Wyeth);
- 55 Eritropoyetina sintética: Darbepoetina alfa (vendida con el nombre comercial Aranesp® por Amgen);
- Inhibidores del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B (RANK): Denosumab (vendido con el nombre comercial Prolia® por Amgen);
- 60 Peptidocuerpos miméticos de trombotropoietina: Romiplostim (vendido con el nombre comercial Nplate® por Amgen);
- Estimuladores del crecimiento celular: Palifermin (vendido con el nombre comercial Kepivance® por Amgen);

- Anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1R): Figitumumab (conocido también como CP-751,871, disponible en ACC Corp), robatumumab (N.º CAS 934235-44-6);
- 5 Anticuerpos anti-CS1: Elotuzumab (HuLuc63, N.º CAS 915296-00-3);
- Anticuerpos contra CD52: Alemtuzumab (vendido con el nombre comercial Campath®);
- 10 Inhibidores de CTLA-4: Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible en Pfizer, conocido anteriormente como ticilimumab, CP-675,206), ipilimumab (anticuerpo contra CTLA-4, conocido también como MDX-010, N.º CAS 477202-00-9);
- Inhibidores de histona·desacetilasa (HDI): Voninostat (vendido con el nombre comercial Zolinza® por Merck);
- 15 Agentes alquilantes: Temozolomida (vendido con los nombres comerciales Temodar® y Temodal® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (conocida también como actinomicina-D y vendida con el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (conocido también como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza de fenilalanina, vendido con el nombre comercial Alkeran®), altretamina (conocida también como hexametilmelamina (HMM), vendida con el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendida con el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendida con el nombre comercial Treanda®), busulfán (vendido con los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®), carboplatino (vendido con el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (conocida también como CCNU, vendida con el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (conocido también como CDDP, vendido con los nombres comerciales Platinol® y Platinol®-AQ), clorambucilo (vendido con el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendida con los nombres comerciales Cytosan® y Neosar®), dacarbazina (conocida también como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, vendida con el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina (conocida también como hexametilmelamina (HMM) vendida con el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendida con el nombre comercial Ifex®), procarbazona (vendida con el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (conocida también como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendida con el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendida con el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (conocida también como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, vendida con el nombre comercial Tioplex®);
- 20
- 25
- 30 Modificadores de la respuesta biológica: bacilo de Calmette-Guérin (vendido con los nombres comerciales theraCys® y TICE® BCG), denileucina diftitox (vendido con el nombre comercial Ontak®);
- Antibióticos antitumorales: doxorubicina (vendida con los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendida con el nombre comercial lenoxane®), daunorrubicina (conocida también como clorhidrato de dauorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendida con el nombre comercial Cerubidine®), daunorrubicina liposómica (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendida con el nombre comercial DaunoXome®), mitoxantrona (conocida también como DHAD, vendida con el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendida con el nombre comercial Ellence™), idarrubicina (vendida con los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomicina C (vendida con el nombre comercial Mutamycin®);
- 35
- 40 Agentes anti-microtúbulos: Estramustina (vendida con el nombre comercial Emcyf®);
- Inhibidores de catepsina K: Odanacatib (conocido también como MK-0822, *N*-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-*N*<sup>2</sup>-((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil)-*L*-leucinamida, disponible en Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp. y ChemieTek, y descrito en la Publicación de PCT N.º WO 03/075836);
- 45
- Análogos de epotilona B: Ixabepilona (vendida con el nombre comercial Lxemptra® por Bristol-Myers Squibb);
- Inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP): Tanespimicina (17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, conocida también como KOS-953 y 17-AAG, disponible en SIGMA, y descrita en la Patente de EE. UU. N.º 4 261 989);
- 50
- Agonistas de TpoR: Eltrombopag (vendido con los nombres comerciales Promacta® y Revolade® por GlaxoSmithKline);
- Agentes antimitóticos: Docetaxel (vendido con el nombre comercial Taxotere® por Sanofi-Aventis);
- 55
- Inhibidores de corticoesteroides: aminoglutetimida (vendida con el nombre comercial Cytadren®);
- Antiandrogénicos: Nilutamida (vendida con los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), bicalutamida (vendida con el nombre comercial Casodex®), flutamida (vendida con el nombre comercial Fulexin™);
- 60
- Andrógenos: Fluoximesterona (vendida con el nombre comercial Halotestin®);
- Inhibidores del proteasoma: Bortezomib (vendido con el nombre comercial Velcade®);

Inhibidores de CDK1: Alvocidib (conocido también como flovopirdol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la Patente de EE. UU. N.º 5 621 002);

5 Agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): Leuprolida o acetato de leuprolida (vendido con los nombres comerciales Viadure® por Bayer AG, Eligard® por Sanofi-Aventis y Lupron® por Abbott Lab);

Agentes antineoplásicos de taxano: Cabazitaxel (1-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-triil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato), larotaxel (benzoato de (2α,3ξ,4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)oxi)-1-hidroxi-9-oxo-5,20-epoxi-7,19-ciclotax-11-en-2-ilo);

10 Agonistas del receptor de 5HT1a: Xaliprodeno (conocido también como SR57746, 1-[2-(2-naftil)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina y descrito en la Patente de EE. UU. N.º 5 266 573);

15 Vacunas de HPC: Cervarix® vendido por GlaxoSmithKline, Gardasil® vendido por Merck;

Agentes quelantes de hierro: Deferasinox (vendido con el nombre comercial Exjade® por Novartis);

20 Antimetabolitos: Claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendida con el nombre comercial leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido con el nombre comercial Aduvici®), 6-tioguanina (vendida con el nombre comercial Purinethol®), pemetrexed (vendido con el nombre comercial Alimta®), citarabina (conocida también como arabinosilcitosina (Ara-C), vendida con el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposómica (conocida también como Ara-C liposómica, vendida con el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendida con el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendida con los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendida con el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendida con el nombre comercial FUDR®), cladribina (conocida también como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendida con el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (conocido también como ametopterina, metotrexato sodio (MTX), vendido con los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), pentostatina (vendida con el nombre comercial Nipent®);

25 Bisfosfonatos: Pamidronato (vendido con el nombre comercial Aredia®), ácido zoledrónico (vendido con el nombre comercial Zometa®);

Agentes desmetilantes: 5-azacitidina (vendida con el nombre comercial Vidaza®), decitabina (vendida con el nombre comercial Dacogen®);

35 Alcaloides vegetales: Paclitaxel unido a proteína (vendido con el nombre comercial Abraxane®), vinblastina (conocida también como sulfato de vinblastina, vincalcucoblastina y VLB, vendida con los nombres comerciales Alkaban-AQ® y Velban®), vincristina (conocida también como sulfato de vincristina, LCR y VCR, vendida con los nombres comerciales Oncovin® y Vincasar Pfs®), vinorelbina (vendida con el nombre comercial Navelbine®), paclitaxel (vendido con los nombres comerciales Taxol y Onxal™);

40 Retinoides: Alitretinoína (vendida con el nombre comercial Panretin®), tretinoína (ácido holo-*trans* retinoico, también conocido como ATRA, vendido con el nombre comercial Vesanoid®), Isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico, vendido con los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® y Sotret®), bexaroteno (vendido con el nombre comercial Targretin®);

45 Glucocorticoesteroides: Hidrocortisona (conocida también como cortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, y vendida con los nombres comerciales Ala-Cort®, fosfato de hidrocortisona, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® y Lanacort®), dexametazona ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona), prednisolona (vendida con los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® y Prelone®), prednisona (vendida con los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (conocida también como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, vendida con los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®);

55 Citocinas: interleucina-2 (conocida también como aldesleucina e IL-2, vendida con el nombre comercial Proleukin®), interleucina-11 (conocida también como oprevelkina, vendida con el nombre comercial Neumega®), alfa interferón alfa (conocido también como IFN-alfa, vendido con los nombres comerciales Intron® A y Roferon-A®);

60 Reguladores por disminución del receptor de estrógenos: Fulvestrant (vendido con el nombre comercial Faslodex®);

Antiestrogénicos: tamoxifeno (vendido con el nombre comercial Novaldex®);

Toremifeno (vendido con el nombre comercial Fareston®);

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno (vendido con el nombre comercial Evista®);

5 Agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante (LHRH): goserelina (vendida con el nombre comercial Zoladex®);

Progesteronas: megestrol (conocido también como acetato de megestrol, vendido con el nombre comercial Megace®);

10 Agentes citotóxicos variados: Trióxido de arsénico (vendido con el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (conocida también como L-asparaginasa, L-asparaginasa de *Erwinia*, vendida con los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®).

Un compuesto de fórmula (I) también puede utilizarse en combinación con las siguientes terapias complementarias:

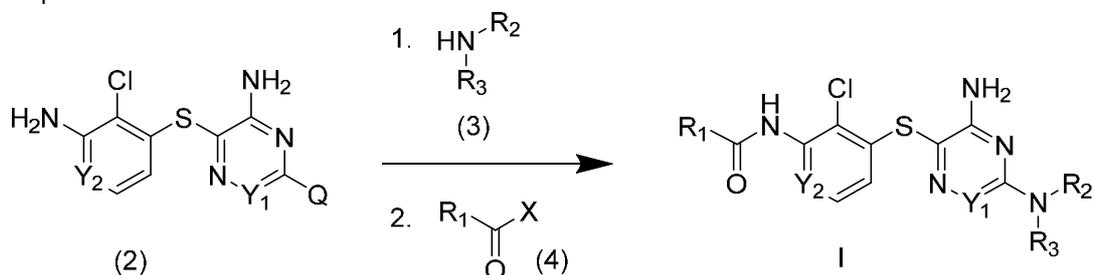
15 Fármacos contra las náuseas: antagonistas del receptor de NK-1: Casopitant (vendido con los nombres comerciales Rezonix® y Zunrisa® por GlaxoSmithKline); y

Agentes citoprotectores: Amifostina (vendida con el nombre comercial Ethyol®), leucovorina (conocida también como leucovorina de calcio, factor de *citrovorum* y ácido folínico).

20 Procesos para preparar compuestos de la invención

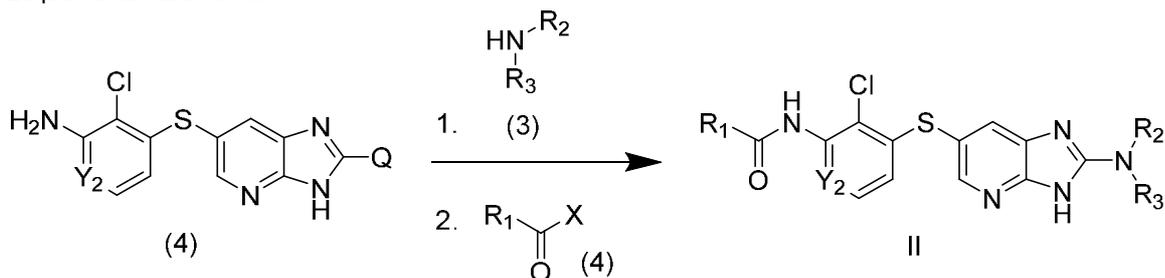
La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Chemistry», John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse procediendo como en el siguiente Esquema de reacción I:



en el que Q es un grupo saliente e Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se definen en el Sumario de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA o similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO, NMP o similares). La reacción transcurre en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en finalizar. La reacción adicional con un compuesto de fórmula 4 con un grupo saliente X adecuado puede proseguir en un disolvente adecuado a temperatura elevada en presencia o ausencia de una base. Estos procesos pueden producirse con el uso de grupos protectores adecuados que después se pueden eliminar y los pasos pueden suceder en orden inverso.

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse procediendo como en el siguiente Esquema de reacción II:



5 en el que Q es un grupo saliente e Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se definen en el Sumario de la invención. Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA o similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO, NMP o similares). La reacción transcurre en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en finalizar. La reacción adicional con un compuesto de fórmula 4 con un grupo saliente X adecuado puede proseguir en un disolvente adecuado a temperatura elevada en presencia o ausencia de una base. Estos procesos pueden producirse con el uso de grupos protectores adecuados que después se pueden eliminar y los pasos pueden suceder en orden inverso.

10 Pueden encontrarse ejemplos detallados de la síntesis de compuestos de Fórmula I en los Ejemplos, *infra*.

#### Procesos adicionales para preparar compuestos de la invención

15 Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de fórmula I también se pueden modificar agregándoles grupos funcionales apropiados para mejorar propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de este tipo son conocidas en el técnica e incluyen las que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (p. ej., inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación, p. ej., con polietilenglicoles, derivatización con sustituyentes pivaloiloxi o ácidos grasos, conversión en carbamatos, hidroxilación de anillos aromáticos y sustitución con heteroátomos en anillos aromáticos. Dondequiera que se mencionen los compuestos de fórmula I, y/o sus *N*-óxidos, tautómeros y/o sales (preferentemente farmacéuticamente aceptables), esto comprende tales fórmulas modificadas, si bien se quieren dar a entender preferentemente las moléculas de fórmula I, sus *N*-óxidos, sus tautómeros y/o sus sales.

30 Como alternativa, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermedios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos de fórmula I novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluidas las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de fórmula I con anterioridad y en lo sucesivo en la presente se ha de entender que hace referencia al compuesto en forma libre y/o también a una o más de sus sales, según sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, p. ej., hidratos.

40 Las sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Son ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, los ácidos halhídricos tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, el ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2- o 3-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido *N*-ciclohexilsulfámico, ácido *N*-metil-, *N*-etil- o *N*-propilsulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como el ácido ascórbico.

55 Con fines de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para el uso terapéutico, se emplean únicamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando corresponda en forma de preparados farmacéuticos) y, por lo tanto, estos son preferidos.

60 Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o la sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente tratándolo con una base adecuada (p. ej., disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.).

Se pueden preparar compuestos de la invención en forma no oxidada a partir de *N*-óxidos de compuestos de la invención tratándolos con un agente reductor (p. ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a una temperatura de 0 a 80 °C.

Se pueden preparar derivados que sean profármacos de los compuestos de la invención mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., para consultar más detalles véase Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Tomo 4, p. 1985). Por ejemplo, se pueden preparar profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto sin derivatizar de la invención con un agente carbamilo adecuado (p. ej., 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de *para*-nitrofenilo o similares).

Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por los expertos en la técnica. Puede encontrarse una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, «Protecting Groups in Organic Chemistry», 3.<sup>a</sup> edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (p. ej., hidratos). Se pueden preparar hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Se pueden preparar compuestos de la invención como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoisoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) diferentes y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía o preferentemente por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. Después, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no provoque racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, «Enantiomers, Racemates and Resolutions», John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante un proceso, que implica:

(a) lo de los esquemas de reacción I y II; y

(b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;

(c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;

(d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un *N*-óxido farmacéuticamente aceptable;

(e) convertir opcionalmente una forma de *N*-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;

(f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;

(g) convertir opcionalmente un compuesto sin derivatizar de la invención en un derivado que sea un profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) convertir opcionalmente un derivado que sea un profármaco de un compuesto de la invención en su forma sin derivatizar;

Siempre y cuando la producción de los materiales de partida no se describa particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o como los que se dan a conocer en los Ejemplos más adelante en la presente.

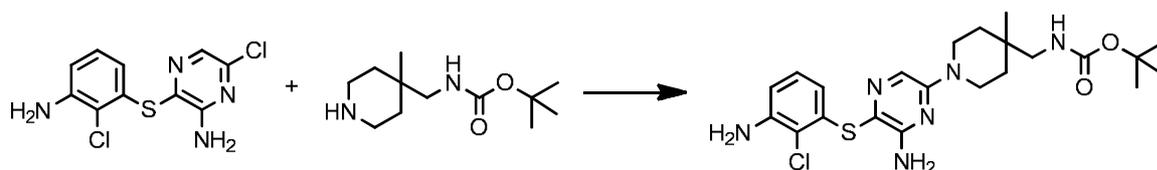
Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden utilizar de forma similar otros métodos muy conocidos.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos e intermedios sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance. Algunas abreviaturas utilizadas en los ejemplos son las siguientes: ácido acético (AcOH); acetonitrilo (MeCN); trietilamina (TEA); tetrahidrofurano (THF); acuoso (ac.); atmósfera (atm.); 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (BINAP); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); *tert*-butoxicarbonilo (Boc); 1,1-carbonildiimidazol (CDI); dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc<sub>2</sub>O); hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP); diclorometano (DCM); éter dietílico (Et<sub>2</sub>O); ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA); acetato de etilo (EtOAc); etanol (EtOH); bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS); azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD); *N,N*-diisopropil-etilamina (DIEA o DIPEA); *N,N*-dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); difenilfosforilazida (DPPA); hora(s) (h); hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC); alcohol isopropílico (IPA); hidruro de litio y aluminio (LAH); cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas (LCMS); diisopropilamida de litio (LDA); metanol (MeOH); mililitro(s) (mL); minuto(s) (min); microondas (MW); bis(trimetilsilil)amida de sodio (NHMDS); *n*-butillitio (*n*-BuLi); 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)); tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>); diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); temperatura ambiente (TA); fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF); cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); cromatografía en capa fina (TLC); tiempo de retención (T<sub>R</sub>); (S)-(-)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo ((S)-TolBINAP); y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos).

20 **Intermedio 1**

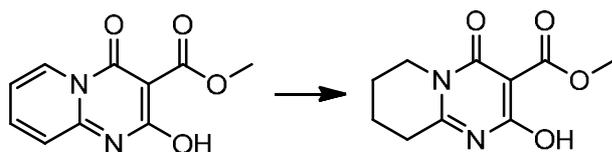
((1-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



25 Tal como se describe para el **Ejemplo 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (1,5 g, 5,2 mmol) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,9 g, 8,4 mmol) para dar ((1-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,4 g). MS *m/z* 479,3 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Intermedio 2**

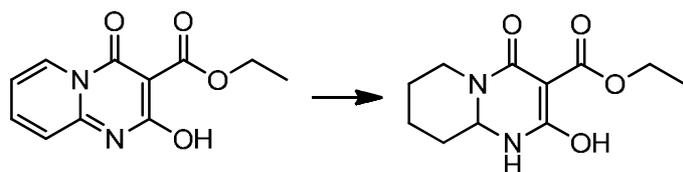
2-Hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



35 A una disolución de 2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (2 g, 9,08 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C al 10% (1,9 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 2,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar el compuesto del título (2,15 g). MS *m/z* 225,1 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Intermedio 3**

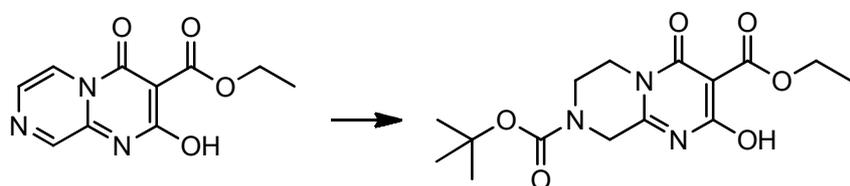
2-Hidroxi-4-oxo-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo



5 A una disolución de 2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,05 g, 0,21 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió Pd/C al 10% (0,045 g, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar 2-hidroxi-4-oxo-1,6,7,8,9a-hexahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,043 g). MS *m/z* 241,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 4

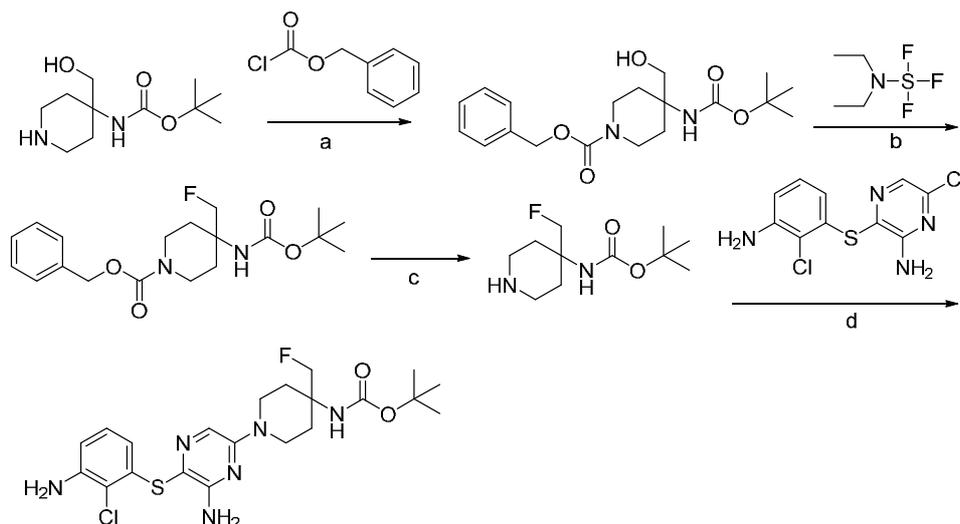
10 2-Hidroxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-3,8(9H)-dicarboxilato de 8-*tert*-butilo y 3-etilo



15 A una disolución de 2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,44 mmol) en MeOH (5 mL) se añadieron Pd/C (al 10%, 0,09 g, 0,09 mmol), Boc<sub>2</sub>O (0,15 mL, 0,66 mmol) y DIPEA (0,23 mL, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en sílice (0-3% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0,072 g). MS *m/z* 340,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5

20 (1-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-(fluorometil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



25 Paso a: A una suspensión de (4-hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (4,8 g, 20,8 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (8,7 mL, 6,3 g, 62,3 mmol) seguida de cloroformato de bencilo (5,3 g, 31,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 mL), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto

se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH/DCM) para dar 4,6 g de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. MS  $m/z$  387,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

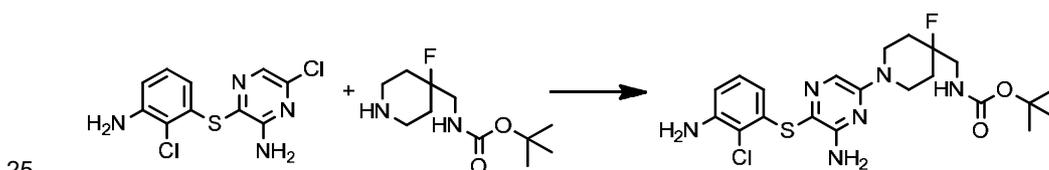
5 Paso b: A una disolución de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,6 g, 12,6 mmol) en DCM (80 mL) a -78 °C se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (3,3 mL, 4,1 g, 25,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación se calentó hasta TA en 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó dos veces con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat., se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo turbio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (20-40% de EtOAc/heptano) para dar 1,9 g de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(fluorometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo como un aceite transparente. MS  $m/z$  367,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Paso c: Una suspensión de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(fluorometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,26 g, 0,71 mmol) y Pd/C (al 10%, 0,08 g) en MeOH (15 mL) se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min, y a continuación se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® con MeOH (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite transparente para dar (4-(fluorometil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,16 g). MS  $m/z$  233,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Paso d: Tal como se describe para el **Ejemplo 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,37 g, 1,29 mmol) y (4-(fluorometil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 1,29 mmol) para dar el compuesto del título (0,26 g). MS  $m/z$  483,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 6

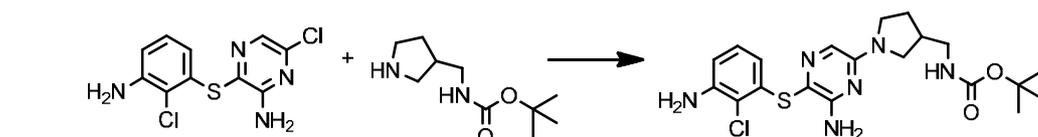
((1-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)carboxilato de *tert*-butilo



30 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,2 g, 0,70 mmol) y ((4-fluoropiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,24 g, 1,05 mmol) para dar el compuesto del título (0,29 g). MS  $m/z$  483,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 7

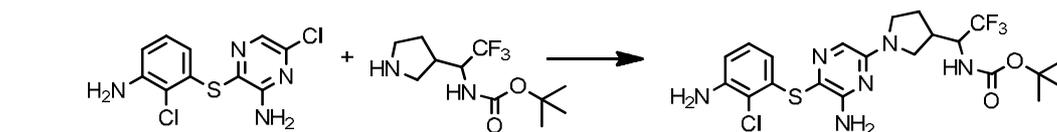
((1-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



40 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,20 g, 0,70 mmol) y (pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,21 g, 1,05 mmol) para dar el compuesto del título (0,19 g). MS  $m/z$  451,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8

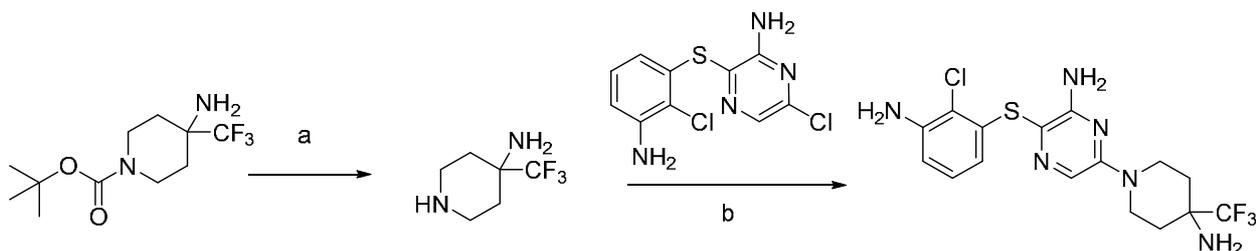
((1-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)carboxilato de *tert*-butilo



50 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,20 g, 0,70 mmol) y (2,2,2-trifluoro-1-(pirrolidin-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,28 g, 1,05 mmol) para dar el compuesto del título (0,29 g). MS  $m/z$  519,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 9

3-((3-Amino-2-clorofenil)tio)-6-(4-amino-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-amina

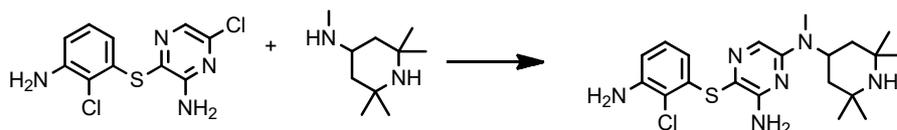


5 Paso a: A una suspensión de 4-amino-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,86 mmol) en dioxano (6 mL) y MeOH (1 mL) a TA se añadió HCl 4 M en dioxano (9,32 mmol, 2,3 mL). Tras agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido blanco (0,43 g), una sal de bis-HCl.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,40-9,01 (m, 2 H), 4,16 (a.s, 3 H), 3,48 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2 H), 3,31 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2 H), 2,16 (t,  $J = 10,9$  Hz, 2 H), 1,99 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2 H).

10 Paso b: Tal como se describe para el **Intermedio 2**, se realizó un procedimiento similar utilizando diclorhidrato de 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,23 g, 0,80 mmol) y 4-(trifluorometil)piperidin-4-amina (0,25 g) para dar el compuesto del título (0,32 g). MS  $m/z$  419,3 (M+H) $^+$ .

#### Intermedio 10

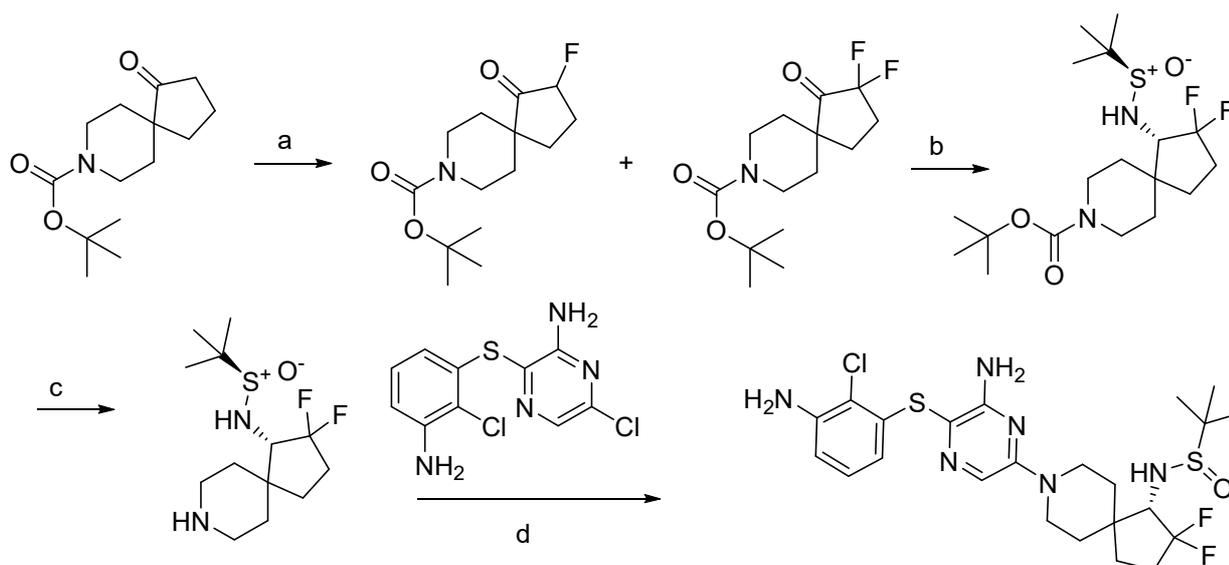
15 5-((3-Amino-2-clorofenil)tio)- $N^2$ -metil- $N^2$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirazin-2,6-diamina



20 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,29 g, 1,00 mmol) y *N*,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (0,51 g) para dar el compuesto del título como la sal de HCl (0,48 g). MS  $m/z$  421,3 (M+H) $^+$ .

#### Intermedio 11

25 *N*-((*S*)-8-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida



Paso a: A una disolución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de NaHMDS (1 M en THF, 8,68 mL, 8,68 mmol) se añadió una disolución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 7,89 mmol) en THF (5 mL). Tras agitar durante 30 min a esta temperatura, se añadió una disolución de *N*-fluorobencenosulfonamida (2,49 g, 7,89 mmol) en THF (10 mL). Después de agitar durante 3 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-25% de EtOAc/heptano) para dar 2-fluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (351 mg, 1,29 mmol). MS  $m/z$  272,1 (M+H)<sup>+</sup>. La difluorocetona se coeluyó con material de partida. Las fracciones coeluidas combinadas de difluorocetona/material de partida se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-5% de MeOH/DCM) para dar 2,2-difluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (573 mg). MS  $m/z$  290,1 (M+H)<sup>+</sup>.

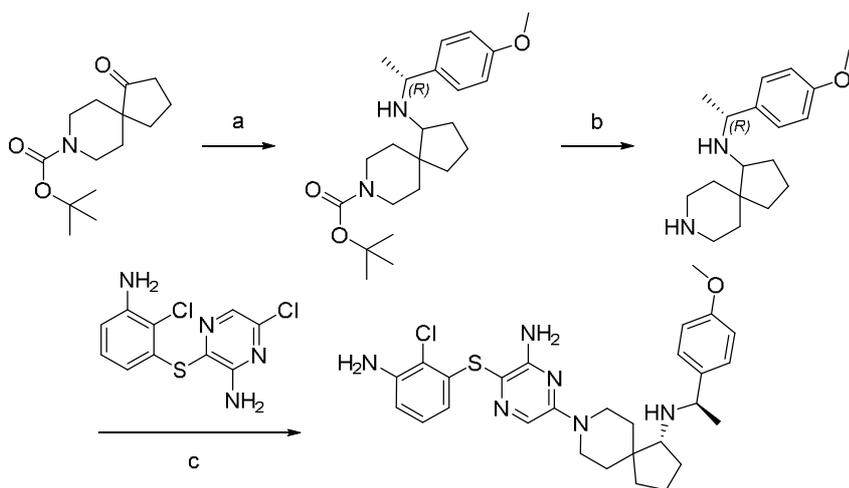
Paso b: A un vial de microondas de 10 mL que contenía 2,2-difluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (224 mg, 0,774 mmol) en THF (4 mL), se añadió (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida sólida (188 mg, 1,55 mmol) seguida de tetraóxido de titanio concentrado (0,649 mL, 3,1 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y se añadió  $\text{LiBH}_4$  (34 mg, 1,6 mmol) directamente a la disolución en THF. La mezcla de reacción se agitó 30 min, después se desactivó mediante la adición lenta de MeOH hasta que dejó de formarse espuma. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH en exceso, a continuación se concentró a presión reducida con la adición adicional de MeOH. La mezcla se diluyó con salmuera (con sonicación) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL), y los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. La cromatografía rápida en gel de sílice (0-50% de EtOAc/heptano) proporcionó (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro que cristalizó en reposo (180 mg), MS  $m/z$  395,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso c: A una disolución helada de (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL) y la mezcla se enfrió hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida con tres adiciones adicionales de DCM y se utilizó sin purificación adicional. MS  $m/z$  295,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso d: A una mezcla de 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (42 mg, 0,15 mmol) y *N*-((*S*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,15 mmol) en un tubo a presión se añadió DIPEA (0,3 mL, 1,8 mmol). El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (18 mg) como un aceite marrón. MS  $m/z$  545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### 35 Intermedio 12

(*R*)-8-(6-Amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



Paso a: A una disolución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,15 g, 4,54 mmol) y (*R*)-1-(4-metoxifenil)etanamina (961 mg, 6,36 mmol) en DCE (3 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio en partes y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se diluyó con disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante que contenía una mezcla 9:1 de diastereómeros se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de EtOAc/heptano) para dar 1-(((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)amino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (diastereómero mayoritario; 431 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,18-7,24 (m, 2 H), 6,81-6,86 (m, 2 H), 3,76 (d,  $J = 13,64\text{ Hz}$ , 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,64-3,70 (m, 2 H), 2,65-2,92 (m, 2 H), 2,05-2,14 (m, 1 H), 1,80-1,91 (m, 1 H), 1,65-1,75 (m, 1 H), 1,42-1,60 (m, 4

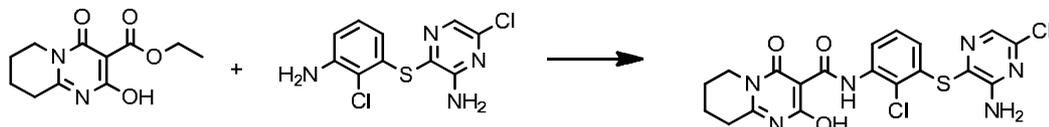
H), 1,40 (s, 9 H), 1,28-1,35 (m, 1 H), 1,20 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 1,09-1,17 (m, 2 H), 0,80 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  389,6 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Paso b: A una disolución de 1-(((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)amino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (diastereómero mayoritario; 431 mg, 1,11 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL) y se agitó durante 10 min a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida con la adición adicional de DCM, a continuación se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-(((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decano-1-amina, utilizada sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,25 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,87 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,35 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 2,63 (dd,  $J = 9,6, 7,3$  Hz, 1 H), 2,06-1,85 (m, 2 H), 1,83-1,69 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,54-1,38 (m, 4 H), 1,33 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 1,31-1,23 (m, 1 H). MS  $m/z$  289,5 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Paso c: Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,77 g, 2,63 mmol) y (*R*)-*N*-(((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decano-1-amina (0,75 g, 2,60 mmol) para dar el compuesto del título (0,95 g). MS  $m/z$  539,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 13

20 *N*-3-((3-Amino-5-cloropirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida

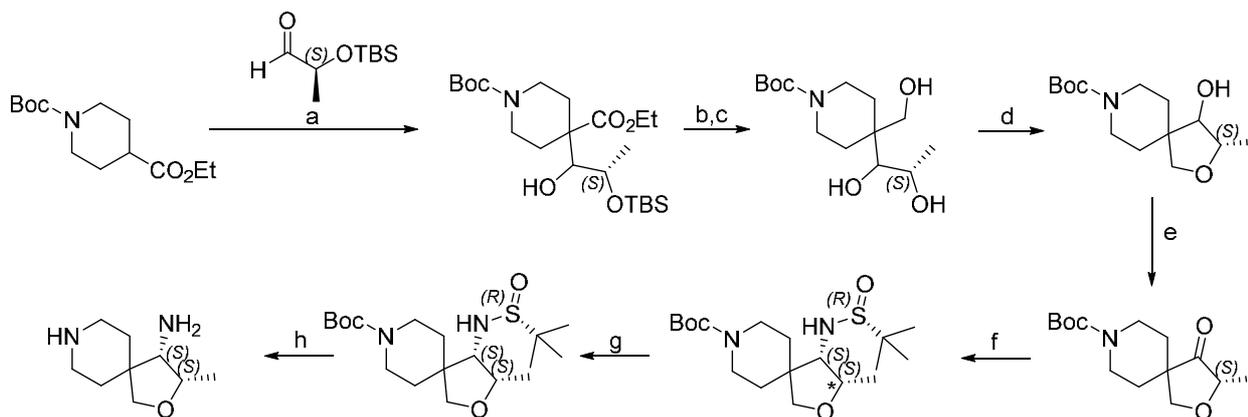


25 Una suspensión de 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,6 mmol) y 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (1,0 g, 3,5 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 160 °C durante 2,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y la capa ac. se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por diferencia de solubilidad en MeOH para dar el compuesto del título (1,36 g, 90% puro) como un sólido amarillo. MS  $m/z$  479,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

### Intermedio 14

(3*S*,4*S*)-3-Metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-4-amina



35

mezcla diastereomérica 95:5

40 Paso a: A una disolución a -10 °C de diisopropilamina (23,4 mL, 166 mmol) en THF (220 mL) se añadió *n*BuLi (2,5 M en hexano, 64,1 mL, 160 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 30 min, se añadió piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo (27,5 g, 107 mmol) en THF (50 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió (*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (20,47 mL, 102 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./H<sub>2</sub>O (1:4, 125 mL), se añadió EtOAc (50 mL) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo además con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS  $m/z$  346,4 (M+H-Boc)<sup>+</sup>.

45

5 Paso b: A una disolución de 4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxipropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo bruto (95 g, 214 mmol) en THF (600 mL) se añadió LiBH<sub>4</sub> (7.0 g, 321 mmol) en partes y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./H<sub>2</sub>O (1:2, 150 mL) y la mezcla resultante se agitó enérgicamente hasta que dejó de formarse espuma. Se añadió EtOAc (100 mL), la mezcla se filtró, las

10 Paso c: Una disolución de 4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxipropil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g, 161 mmol) y TBAF (1 M en THF, 242 mL, 242 mmol) en THF (500 mL) se agitó durante 2 h a TA. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./H<sub>2</sub>O (1:2, 150 mL), las fases se separaron y la fase ac. se extrajo además con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxipropil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g) que se utilizó en el

15 siguiente paso sin purificación adicional.

20 Paso d: A una suspensión a 0 °C de NaH (10,60 g, 424 mmol) en THF (600 mL) se añadió gota a gota una disolución de 4-((2S)-1,2-dihidroxipropil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,06 g, 121 mmol) y TsCl (23,10 g, 121 mmol) en THF (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (~5 mL) lentamente a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente hasta que dejó de formarse espuma. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (100 mL) seguido de salmuera (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (3S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (32,19 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación

25 adicional. MS *m/z* 171,1 (M-Boc)<sup>-</sup>.

30 Paso e: Una disolución de (3S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (32,19 g, 119 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (67,4 g, 154 mmol) en DCM (300 mL) se agitó durante 2 h a 0 °C. Después de calentar hasta TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para dar (S)-3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (27,68 g) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,09 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 3,66-3,86 (m, 4 H), 3,03 (ddd, *J* = 13,8, 9,7, 3,8 Hz, 1 H), 2,90 (ddd, *J* = 13,6, 10,2, 3,4 Hz, 1 H), 1,68 (ddd, *J* = 13,8, 9,9, 4,3 Hz, 1 H), 1,41-1,59 (m, 2 H), 1,30-1,40 (m, 10 H), 1,20-1,25 (m, 3 H).

35 Paso f: Una disolución de (3S)-3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (22,52 g mg, 84 mmol), etóxido de titanio (IV) (70,1 mL, 334 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (21 g, 173 mmol) en THF (300 mL) se agitó durante 21 h a 90 °C. Tras enfriar hasta -4 °C, se añadió MeOH (30 mL), seguido de la adición mediante goteo (manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 2 °C) de borohidruro de litio (1,82 g, 84 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -4 °C. Se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. seguido de la adición de EtOAc (500 mL). La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 15 min a TA y después se filtró a través de un lecho de Celite® (EtOAc). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/heptano) para dar (3S,4S)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo como una mezcla diastereomérica 95:5 (*diastereómero minoritario* (3*R*,4*S*)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo).

40

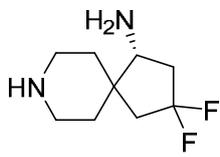
45

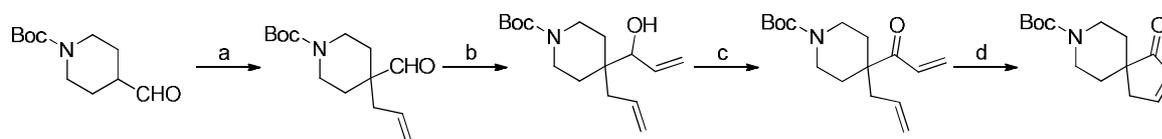
50 Paso g: Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral de la siguiente manera: columna: LC-4 30 x 250 mm, caudal: 100 g por minuto, fase móvil: 30% de MeOH en CO<sub>2</sub>, detección: 225 nm, *t<sub>R</sub>*: 0,95 min (*diastereoisómero minoritario* *t<sub>R</sub>*: 0,55 min) para dar (3S,4S)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (19 g). MS *m/z* 375,2.

55 Paso h: Una mezcla de (3S,4S)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,136 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 340 µL, 1,362 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó durante 1 h a 40 °C. Tras enfriar hasta TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 171,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 15

(*R*)-3,3-Difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



1-Oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo

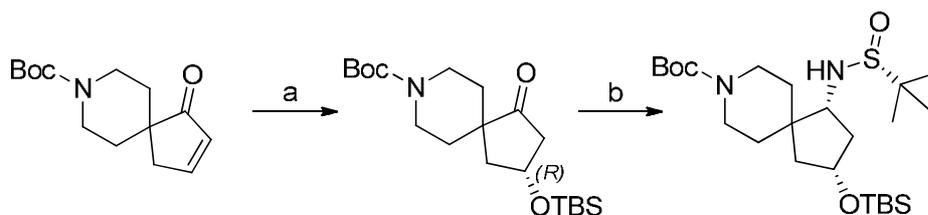
5 Paso a: Una mezcla de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,0 g, 164 mmol), *tert*-butóxido de litio (15,77 g, 197 mmol) y bromuro de alilo (11,54 mL, 189 mmol) en DMF (328 mL), *tert*-butóxido de litio (15,77 g, 197 mmol) y bromuro de alilo (11,54 mL, 189 mmol) en DMF (328 mL) se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat./ H<sub>2</sub>O (1:1, 500 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-25% de EtOAc/heptano) para dar 4-aliil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 5,53-5,76 (m, 1 H), 4,96-5,19 (m, 2 H), 3,80 (s a., 2 H), 2,97 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,95 (dt, *J* = 13,7, 3,1 Hz, 2 H), 1,38-1,58 (m, 11 H).

15 Paso b: A una disolución a -78 °C de 4-aliil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g, 95 mmol) en THF (300 mL) en N<sub>2</sub> se añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 118 mL, 118 mmol). La disolución resultante se calentó lentamente hasta TA en 1 h. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (250 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 4-aliil-4-(1-hidroxi-2-propenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 5,56-5,75 (m, 1 H), 5,05-5,18 (m, 2 H), 3,80 (s a., 2 H), 2,97 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,96 (dt, *J* = 13,8, 3,1 Hz, 2 H), 1,49-1,60 (m, 2 H), 1,41-1,49 (m, 9 H). Este compuesto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

25 Paso c: Una mezcla de 4-aliil-4-(1-hidroxi-2-propenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (44,3 g, 105 mmol) en DCM (380 mL) se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1:1, 300 mL) y se extrajo con DCM (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en heptano (250 mL) y se sonicó durante 5 min. La suspensión blanca se filtró a través de un lecho de Celite® y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 4-aliil-4-(2-propenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,5 g) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 6,81 (dd, *J* = 16,9, 10,4 Hz, 1 H), 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1 H), 5,71 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1 H), 5,46-5,66 (m, 1 H), 4,91-5,14 (m, 2 H), 3,78 (s a., 2 H), 2,96 (s a., 2 H), 2,25-2,39 (m, 2 H), 1,97-2,15 (m, 2 H), 1,37-1,57 (m, 11 H). Este compuesto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

35 Paso d: A una disolución de 4-aliil-4-(2-propenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,5 g, 95 mmol) en tolueno (desgasificado, 850 mL) se añadió catalizador de Grubbs II (2,02 g, 2,38 mmol) en tolueno (desgasificado, 100 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a 85 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para dar 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (20,76 g, 83 mmol) como un sólido marrón. Una disolución de este compuesto y DDQ (565 mg, 2,49 mmol) en tolueno (540 mL) se agitó durante 15 min a TA. La disolución roja resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. Se añadió carbón activado (200 g) y la suspensión resultante se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para dar 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (15,6 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,63-7,74 (m, 1 H), 6,20 (dt, *J* = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,99-4,25 (m, 2 H), 2,92 (t, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,72-1,86 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,29 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H).

45 (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfamido)-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de *tert*-butilo



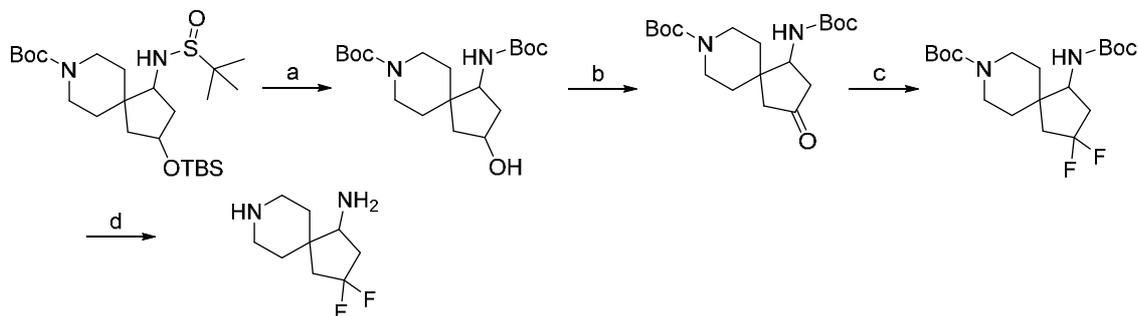
Paso a: Una mezcla de Cu(I)Cl (142 mg, 1,432 mmol), (*S*)-TolBINAP (972 mg, 1,432 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (138 mg, 1,432 mmol) en THF (60 mL) se agitó durante 30 min a TA. Se añadió B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (13,34 g, 52,5 mmol) en THF (20 mL) y

la mezcla resultante se agitó durante 10 min a TA. Se añadió 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 47,7 mmol) en THF (50 mL) seguido de MeOH (3,9 mL, 95 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Se añadió H<sub>2</sub>O (150 mL) seguida de perborato de sodio (36,7 g, 239 mmol) y la mezcla resultante se agitó energicamente durante 1 h a TA. La suspensión verde resultante se filtró a través de un lecho de Celite®, se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. sat. (1:1, 300 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (*R*)-3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo bruto. La determinación enantiomérica de esta mezcla muestra un 90% de ee (*t<sub>R</sub>*(S): 1,59 min, *t<sub>R</sub>*(R): 1,80 min; SFC quiral; columna: IA 4,6 x 100 mm, caudal: 70 g por minuto, fase móvil: 5-55% de MeOH en CO<sub>2</sub>, detección: UV a 220 nm).

Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo bruto (47,7 mmol teor.), imidazol (4,87 g, 71,6 mmol) y TBSCl (8,99 g, 59,6 mmol) en DMF (120 mL) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat./H<sub>2</sub>O (1:1, 250 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-30% de EtOAc/heptano) para dar (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (13,11 g) como un aceite incoloro que solidificó en reposo.

Paso b: Una disolución de (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (8 g, 20,86 mmol), etóxido de titanio (IV) (17,49 mL, 83,0 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,06 g, 41,7 mmol) en THF (100 mL) se agitó durante 16 h a 65 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (15 mL) seguido de borohidruro de litio (1,363 g, 62,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -78 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. lentamente para desactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se agitó energicamente durante 15 min y después se filtró a través de un lecho de Celite®. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/heptano) para dar (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (5,3 g) como un sólido blanco. MS *m/z* 489,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3,3-Difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-1-amina



Paso a: Una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((1,1-dimetiletilsulfinamido)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (365 mg, 0,746 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 1,86 mL, 7,46 mmol) en MeOH (4 mL) se agitó durante 1 h a 40 °C. Tras enfriar hasta TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un sólido blanco. MS *m/z* 171,1 (M+H)<sup>+</sup>. Una mezcla de este residuo, DIPEA (2,6 mL, 14,92 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (407 mg, 1,865 mmol) en THF (15 mL) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (10-80% de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,742 mmol). MS *m/z* 271,3 (M+H-Boc)<sup>+</sup>.

Paso b: Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,742 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (472 mg, 1,113 mmol) en DCM (7,5 mL) se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,89-4,08 (m, 2 H), 2,77-2,93 (m, 2 H), 2,71 (dd, *J* = 19,0, 8,1 Hz, 1 H), 2,50 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H), 2,07-2,24 (m, 2 H), 1,76 (td, *J* = 12,8, 4,7 Hz, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H), 1,42-1,53 (m, 18 H), 1,25-1,38 (m, 1 H).

Paso c: Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,258 mmol) y DeoxoFluor (190 μL, 1,031 mmol) en DCM (1 mL) se agitó durante 48 h a 50 °C. La mezcla se vertió en un

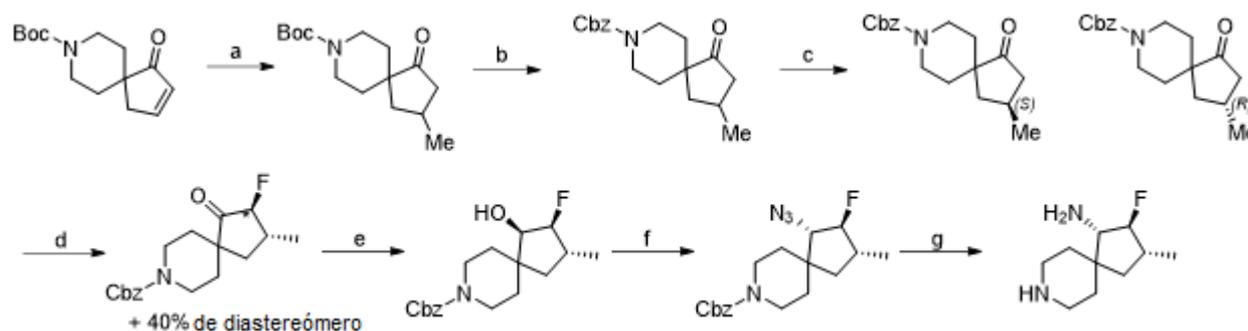
embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-30% de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,133 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,78-4,02 (m, 3 H), 2,64-2,86 (m, 2 H), 2,38-2,59 (m, 1 H), 2,10-2,32 (m, 1 H), 1,79-2,10 (m, 2 H), 1,58 (cd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,27-1,52 (m, 21 H).

Se sintetizó (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo utilizando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior utilizando el (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfenamido)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo quiralmemente puro como material de partida.

Paso d: A una suspensión de (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (252 mg, 0,644 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió HCl (1,6 mL, 4 M en 1,4-dioxano). La disolución se agitó a TA durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido blanco. En un matraz Erlenmeyer pequeño, se disolvió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg) en 2 mL de agua, y se añadió el sólido bruto y se agitó hasta que se produjo su disolución. La disolución se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con 6 mL de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (al 20% en DCM) y la mezcla se agitó enérgicamente. El pH de la capa ac. superior era básico (~10). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo 3 x con DCM (20% de trifluoroetanol, 8 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida hasta obtener un semisólido marrón que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS 191,2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 16

(1*S*,2*S*,3*R*)-2-Fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



Paso a: A una suspensión a 0 °C de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,2 g, 16,71 mmol) en N<sub>2</sub> y Cu(I)I (6,37 g, 33,4 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 mL) se añadió MeLi (1,6 M en THF, 31,3 mL, 50,1 mmol). Después de agitar durante 90 min a 0 °C, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,89-4,00 (m, 1 H), 3,83 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,11 (ddd, *J* = 13,6, 10,4, 3,3 Hz, 1 H), 2,99 (ddd, *J* = 13,6, 10,4, 3,5 Hz, 1 H), 2,47-2,59 (m, 1 H), 2,19-2,36 (m, 2 H), 1,74-1,97 (m, 2 H), 1,50-1,65 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,33-1,44 (m, 2 H), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H).

Paso b: Una mezcla de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g, 15,82 mmol) y TFA (17 mL) en DCM (80 mL) se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Una mezcla del residuo resultante, DIPEA (13,82 mL, 79 mmol) y cloroformiato de bencilo (3,39 mL, 23,73 mmol) en DCM (80 mL) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g) como un aceite amarillo claro. MS *m/z* 302,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso c: El 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g, 15,20 mmol) se purificó además por SFC quiral de la siguiente manera: columna: IA 21 x 250 mm, caudal: 70 g por min, fase móvil: 45% (9:1 de EtOH/MeCN) en CO<sub>2</sub>, detección: UV a 220 nm para dar (*R*)-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,02 g, 6,70 mmol), *t<sub>r</sub>*: 2,0 min; y (*S*)-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,11 g, 7,0 mmol), *t<sub>r</sub>*: 3,6 min.

Paso d: Se añadió una disolución de LiHMDS (1 M en THF, 8,87 mL, 8,87 mmol) a THF (36 mL). La disolución se enfrió hasta -78 °C, a continuación se añadió una disolución de (*R*)-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de

bencilo (2,43 g, 8,06 mmol) en THF (12 mL) a la disolución anterior a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se añadió una disolución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida (2,80 g, 8,87 mmol) gota a gota a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la disolución resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. A esta disolución se añadió una mezcla 1:1 de agua y disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) y la mezcla se calentó hasta TA. La disolución se extrajo con EtOAc 3x, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,89 g, contiene un 40% de diastereómero). MS  $m/z$  320,2 (M+H)<sup>+</sup>.

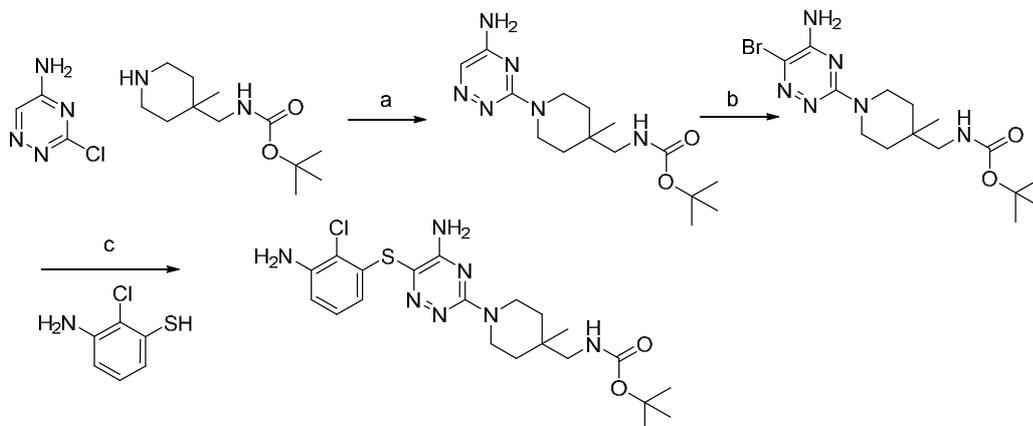
Paso e: A una disolución de (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,89 g, 5,92 mmol, contiene un 40% de diastereómero) en THF/MeOH (9:1, 20 mL) se añadió disolución de tetrahidroborato de litio (2 M en THF, 11,84 mL, 23,67 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. A la disolución se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. lentamente y se calentó hasta TA. La disolución se extrajo con EtOAc 3x, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar (1*R*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (970 mg). MS  $m/z$  322,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,37-7,28 (m, 5 H), 5,10 (s, 2 H), 4,47 (dt,  $J = 54,4, 4,7$  Hz, 1 H), 3,86 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2 H), 3,65 (dd,  $J = 18,0, 4,7$  Hz, 1 H), 3,20-3,03 (m, 2 H), 2,39-2,21 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 1 H), 1,75-1,60 (m, 2 H), 1,45 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 1,29 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1 H), 1,08 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 0,96 (dd,  $J = 13,3, 8,5$  Hz, 1 H).

Paso f: A una disolución de (1*R*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (760 mg, 2,365 mmol) en THF (16,5 mL) se añadió trifenilfosfina (744 mg, 2,85 mmol) y DIAD (0,557 mL, 2,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. Se añadió fosforazidato de difenilo (0,787 mL, 3,55 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y salmuera. Las fases orgánicas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar (1*S*,2*S*,3*R*)-1-azido-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (432 mg). MS  $m/z$  347,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,43-7,31 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,48 (dt,  $J = 54,4, 7,5$  Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,61 (dd,  $J = 16,1, 6,9$  Hz, 1 H), 3,13-2,95 (m, 2 H), 2,31-2,13 (m, 1 H), 1,96 (dd,  $J = 13,1, 9,3$  Hz, 1 H), 1,81-1,64 (m, 2 H), 1,47 (s, 1 H), 1,32-1,19 (m, 2 H), 1,16 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3 H).

Paso g: Una suspensión de Pd/C (al 10% en peso, 65 mg) y (1*S*,2*S*,3*R*)-1-azido-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (423 mg, 1,221 mmol) en EtOH (12,2 mL) se agitó enérgicamente en una atmósfera de  $\text{H}_2$  (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (1*S*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (235 mg). MS  $m/z$  187,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 4,15 (dt,  $J = 55,5, 8,1$  Hz, 1 H), 2,95 (dt,  $J = 12,5, 3,7$  Hz, 2 H), 2,87 (dd,  $J = 16,6, 8,0$  Hz, 1 H), 2,74 (tdd,  $J = 12,4, 7,3, 2,8$  Hz, 2 H), 2,19-2,02 (m, 1 H), 1,95 (dd,  $J = 13,4, 8,4$  Hz, 1 H), 1,71-1,48 (m, 4 H), 1,34-1,23 (m, 3 H), 1,18-1,09 (m, 4 H).

#### Intermedio 17

((1-(5-Amino-6-((3-amino-2-clorofenil)tio)-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



Paso a: Una disolución de 3-cloro-1,2,4-triazin-5-amina (1,3 g, 9,96 mmol), ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,7 g, 11,82 mmol) y *N*-metilmorfolina (3,3 mL, 30,0 mmol) en NMP (20 mL) se calentó en un reactor de vidrio sellado hasta  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante

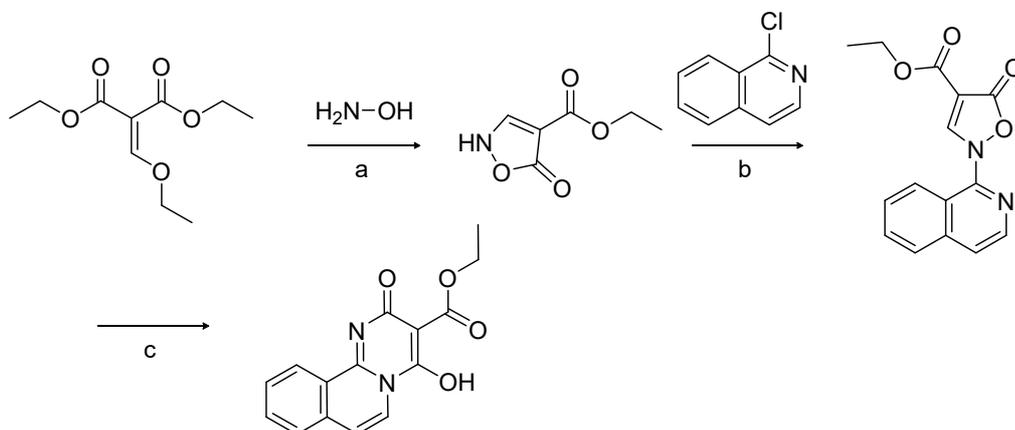
cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/DCM) para dar ((1-(5-amino-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,43 g). MS  $m/z$  323,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso b: A una suspensión de ((1-(5-amino-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,4 g, 7,44 mmol) en cloroformo (100 mL) a 0 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (1,5 g, 8,53 g). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM caliente (50 mL), se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con solución ac. al 5% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en sílice (0-10% de MeOH/DCM) proporcionó ((1-(5-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,88 g). MS  $m/z$  401,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso c: Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-2-clorobencenotiol (1,71 g, 8,72 mmol), (1-(5-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,80 g, 6,98 mmol), Cu(I)I (0,27 g, 1,40 mmol), TMEDA (4,21 mL, 27,9 mmol) en dioxano (30 mL) se irradió en un reactor de microondas durante 2 h a 125 °C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (9:1, 100 mL), y se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida, se resuspendió en EtOAc (200 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para obtener el compuesto del título (3,29 g). MS  $m/z$  480,4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 18

4-Hidroxi-2-oxo-2H-pirimido[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



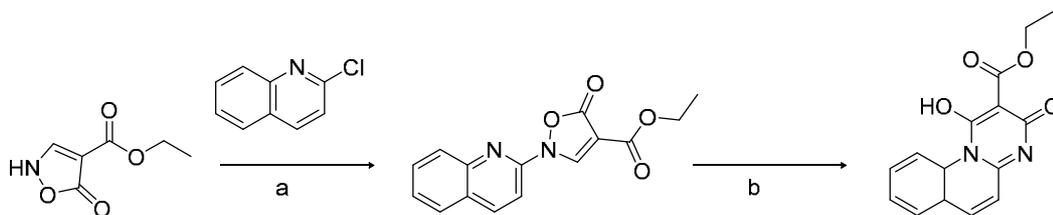
Paso a: A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (5,2 g, 75 mmol) en EtOH/agua (3:2, 20 mL) se añadió KOH molido finamente (4,2 g, 75 mmol). Tras agitar durante 1 h a TA, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se filtró para eliminar el KCl precipitado. Al filtrado a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de (2-etoximetileno)malonato de dietilo (5,4 g, 25 mmol) disuelto en EtOH (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se calentó hasta 75 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta 50 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. (25 mL) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la mitad de su volumen original, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo como un polvo blanco (3,5 g). MS  $m/z$  158,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso b: Una suspensión de 1-cloroisoquinolina (0,82 g, 5,0 mmol) y 5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,79 g, 5,0 mmol) en EtOH (20 mL) se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar, el precipitado resultante se filtró y se secó. El producto bruto se disolvió en un 5% de MeOH en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de EtOAc/DCM) para dar 2-(isoquinolin-1-il)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,43 g). MS  $m/z$  285,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso c: A una disolución de 2-(isoquinolin-1-il)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,79 g, 2,78 mmol) en THF (20 mL) se añadió a TA una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 g, 2,8 mmol) en agua (20 mL). La mezcla de reacción bifásica resultante se agitó a TA durante 3 h. El THF se eliminó y la mezcla de reacción restante se acidificó a pH 1 con HCl ac. 6 M. La mezcla de reacción acidificada se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en EtOAc/DCM (10%) y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0,43 g). MS  $m/z$  285,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 19

1-Hidroxi-3-oxo-6a,10a-dihidro-3H-pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo

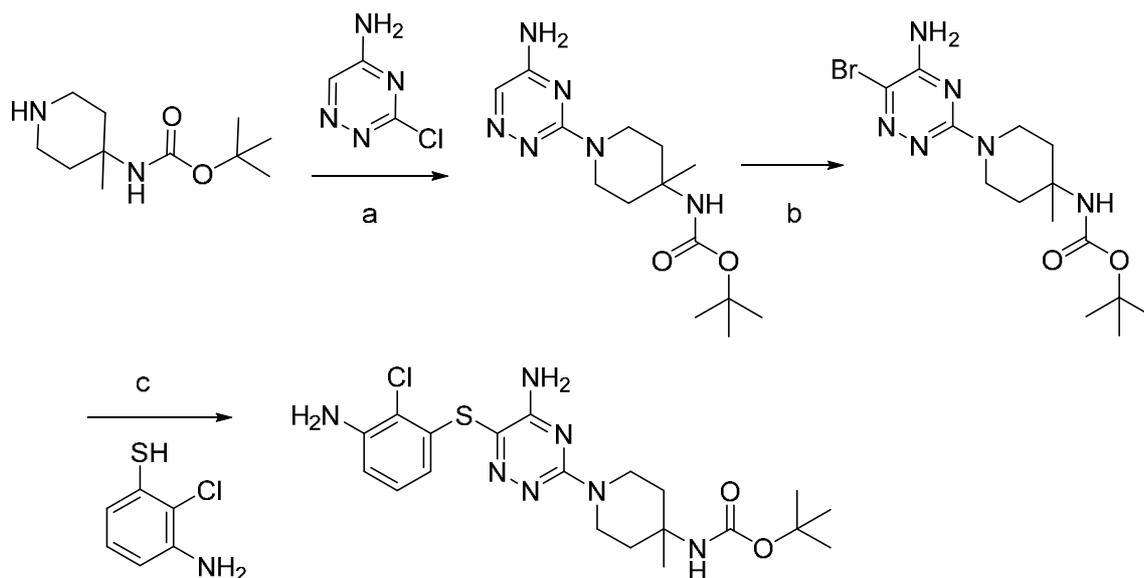


5 Paso a: Una suspensión de 2-cloroisquinolina (0,82 g, 5,0 mmol) y 5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,79 g, 5,0 mmol) en EtOH (20 mL) se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en un 5% de MeOH/DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de EtOAc/DCM) para dar 0,78 g de 5-oxo-2-(quinolin-2-il)-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo. MS  $m/z$  285,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Paso b: A una disolución a TA de 5-oxo-2-(quinolin-2-il)-2,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,70 mmol) en THF (50 mL) se añadió una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 g, 0,80 mmol) en agua (5 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. El THF se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con HCl ac. 2M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en un 5% de MeOH/DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-10% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0,054 g). MS  $m/z$  285,1 (M-H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 20

(1-(5-Amino-6-((3-amino-2-clorofenil)tio)-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



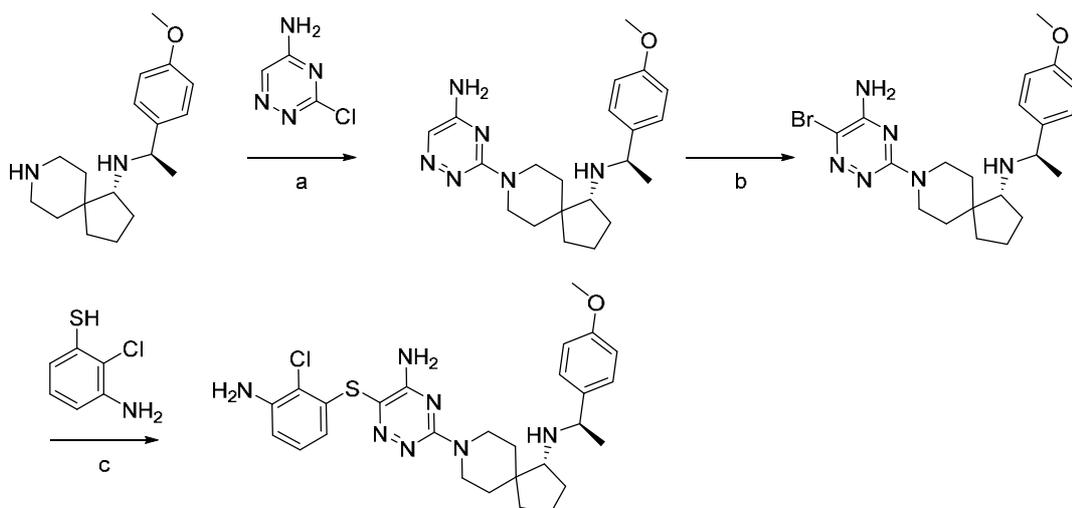
20 Paso a: Tal como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar con 3-cloro-1,2,4-triazin-5-amina (3,0 g, 23,0 mmol) y (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (9,9 g) para dar 7,4 g. MS  $m/z$  309,4 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Paso b: Tal como se describe para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar con (1-(5-amino-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,8 g, 12,3 mmol) para dar (1-(5-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,5 g). MS  $m/z$  389,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Paso c: Tal como se describe para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar con 3-amino-2-clorobenzenotiol (0,32 g, 1,62 mmol) y (1-(5-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,30 mmol) para dar el compuesto del título (0,41 g). MS  $m/z$  466,4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 21

35 (R)-8-(5-Amino-6-((3-amino-2-clorofenil)tio)-1,2,4-triazin-3-il)-N-((R)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



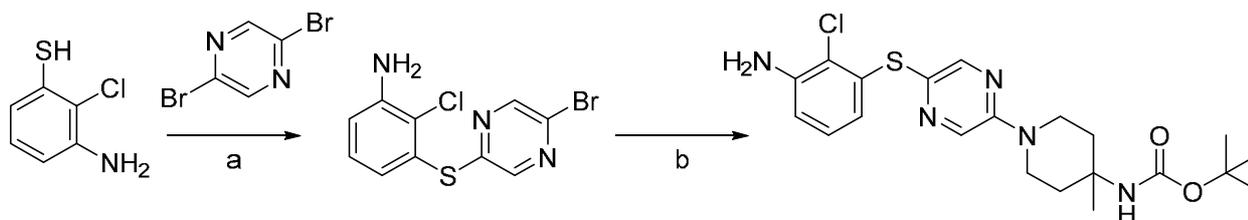
5 Paso a: Tal como se describe para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar utilizando 3-cloro-1,2,4-triazin-5-amina (0,51 g, 3,93 mmol) y (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (1,08 g, 3,74 mmol) para dar 0,78 g de (*R*)-8-(5-amino-1,2,4-triazin-3-il)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina. MS  $m/z$  383,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Paso b: Tal como se describe para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar con (*R*)-8-(5-amino-1,2,4-triazin-3-il)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (0,48 g, 1,26 mmol) para dar 0,23 g (0,49 mmol). MS  $m/z$  461,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Paso c: Tal como se describe para el **Intermedio 17**, se utilizó un procedimiento similar con 3-amino-2-clorobenzenotiol (0,07 g, 0,35 mmol) y (*R*)-8-(5-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-3-il)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (0,13 g, 0,27 mmol) para dar 0,12 g de (*R*)-8-(5-amino-6-((3-amino-2-clorofenil)tio)-1,2,4-triazin-3-il)-*N*-((*R*)-1-(4-metoxifenil)etil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina. MS  $m/z$  540,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 22

(1-(5-((3-Amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

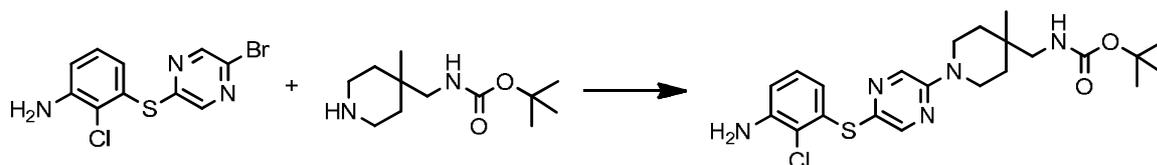


20 Paso a: Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-2-clorobenzenotiol (0,21 g, 1,05 mmol), 2,5-dibromopirazina (0,62 g, 2,61 mmol), yoduro de Cu(I) (0,04 g, 0,21 mmol), 1,10-fenantrolina (0,08 g, 0,42 mmol) y fosfato de potasio (0,44 g, 2,10 mmol) en dioxano (7 mL) se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® (EtOAc) y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/heptano) para dar 0,17 g de 3-((5-bromopirazin-2-il)tio)-2-cloroanilina. MS  $m/z$  317,9 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Paso b: A una mezcla de 3-((5-bromopirazin-2-il)tio)-2-cloroanilina (0,70 g, 2,21 mmol), ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,76 g, 3,32 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (52 mg, 0,11 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II), (81 mg, 0,11 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió a TA *tert*-butóxido de sodio (0,30 g, 3,10 mmol). Tras agitar durante 14 h a 90 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se combinó con gel de sílice y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (0,50 g). MS  $m/z$  450,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 23

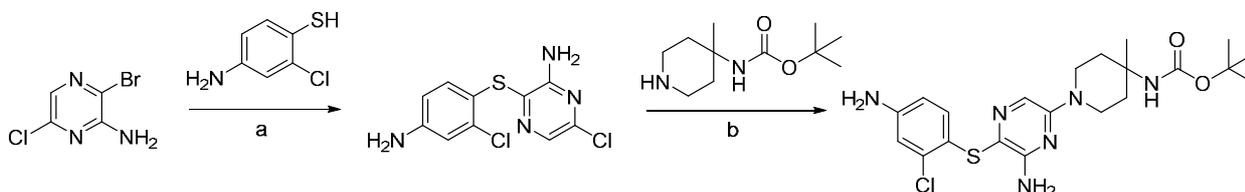
((1-(5-((3-Amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



5 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((5-bromopirazin-2-il)tio)-2-cloroanilina (0,70 g, 2,21 mmol) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,76 g, 3,32 mmol) para dar el compuesto del título (0,46 g). MS *m/z* 464,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 24

1-(6-Amino-5-((4-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



10

15

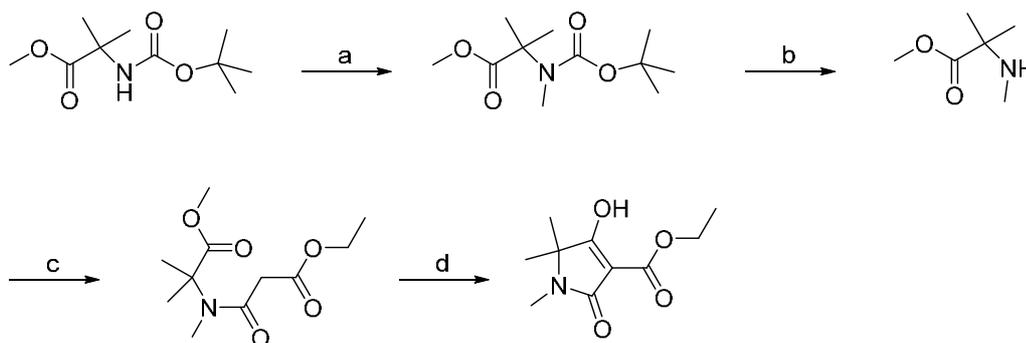
Paso a: Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 4-amino-2-clorobenzenotiol (1,0 g, 6,3 mmol), 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (1,3 g, 6,26 mmol), yoduro de Cu(I) (0,239 g, 1,3 mmol), 1,10-fenantrolina (0,45 g, 2,5 mmol) y fosfato de potasio (3,32 g, 15,7 mmol) para dar 3-((4-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,95 g). MS *m/z* 287,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Paso b: Tal como se describe para el **Intermedio 2**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((4-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,74 g, 3,5 mmol) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,83 g, 2,9 mmol) para dar el compuesto del título (0,30 g). MS *m/z* 465,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 25

4-Hidroxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



25

30

Paso a: A una disolución en THF (20 mL) de 2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-2-metilpropanoato de metilo (1,49 g, 6,86 mmol) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral), 0,49 g, 20,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se añadió yodometano (0,52 mL, 8,23 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua hasta que dejó de formarse espuma. Se eliminó el THF a presión reducida, y el producto bruto se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía rápida en sílice (0-25% de EtOAc/heptano) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonyl)(metil)amino)-2-metilpropanoato de metilo. (585 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,69 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 1,42 (s, 15 H).

35

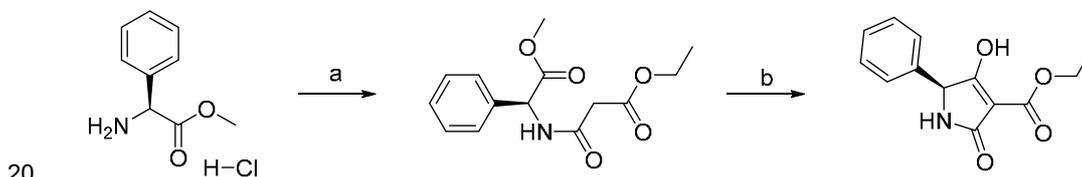
Paso b: A una disolución de 2-((*tert*-butoxicarbonyl)(metil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (563 mg, 2,43 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (5,0 mL, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil-2-(metilamino)propanoato de metilo, un sólido blanco cristalino. (597 mg, 2,43 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H).

5 Paso c: A una suspensión de 2-metil-2-(metilamino)propanoato de metilo (319 mg, 2,43 mmol) en THF (10 mL) se añadió trietilamina (1,02 mL, 7,29 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (530 mg, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía rápida en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar 3-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (455 mg). MS  $m/z$  246,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 4,27-4,11 (m, 2 H), 3,68 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 3 H), 3,44 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 1,43 (s, 6 H), 1,26 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3 H).

10 Paso d: A una disolución de 3-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (450 mg, 1,83 mmol) en EtOH (6 mL) se añadió etanolato de sodio (1,03 mL, 2,75 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 min, se enfrió y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O. El sólido seco se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2 M. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía rápida en sílice (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar 4-hidroxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (306 mg). MS  $m/z$  214,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 11,27 (s, 1 H), 4,37 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 2,97-2,72 (m, 3 H), 1,49-1,22 (m, 9 H).

### Intermedio 26

(*S*)-4-Hidroxi-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

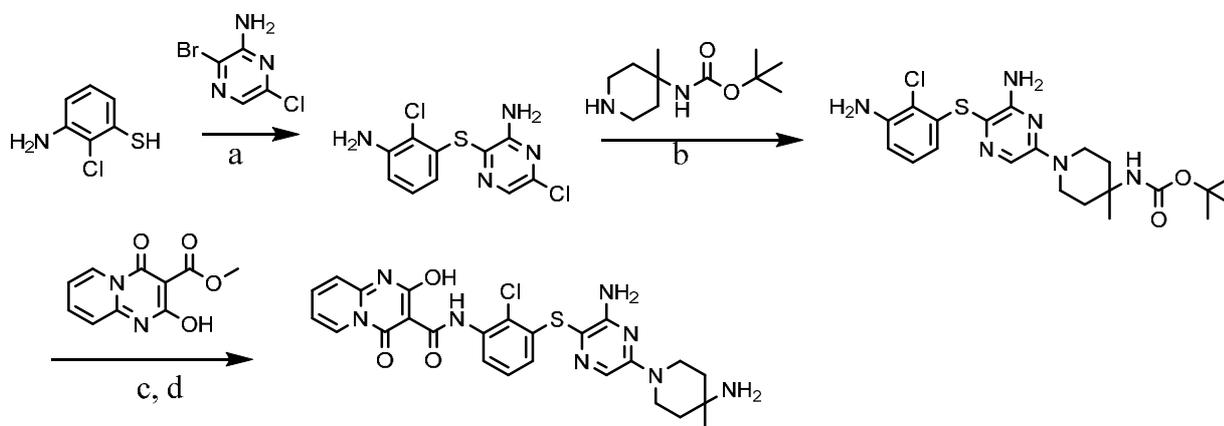


25 Paso a: A una suspensión de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (1,5 g, 7,44 mmol) en THF (14,9 mL) se añadió trietilamina (2,6 ml, 18,6 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (1,17 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía rápida en sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar (*S*)-3-((2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)amino)-3-oxopropanoato de etilo como un sólido amarillo pálido (1,72 g). MS  $m/z$  280,1 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Paso b: A una disolución de (*S*)-3-((2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (1,0 g, 3,58 mmol) en EtOH (12 mL) se añadió etanolato de sodio (1,27 mL, 3,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 min, se enfrió y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O. El sólido seco se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2 M. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con agua para dar (*S*)-4-hidroxi-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (600 mg). MS  $m/z$  248,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

*N*-3-((3-Amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida



Paso a: Una suspensión de clorhidrato de 3-amino-2-clorobencenotiol (8,0 g, 40,8 mmol), 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (6,0 g, 28,8 mmol), yoduro de Cu(I) (1,1 g, 5,8 mmol), 1,10-fenantrolina (2,1 g, 11,7 mmol) y fosfato de potasio (12,5 g, 58,9 mmol) en dioxano (80 mL) se calentó hasta 85 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción

se diluyó con EtOAc (100 mL), se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite y se suspendió en DCM (100 mL). El precipitado blanquecino resultante se recogió por filtración y se secó para dar 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (6,5 g). MS  $m/z$  287,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Paso b: Una suspensión de 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,29 g, 1,0 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,43 g, 2,0 mmol) y DIPEA (0,87 mL, 5,0 mmol) en NMP (5 mL) se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (10-50% de EtOAc/heptano) para dar 0,44 g de (1-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. MS  $m/z$  465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

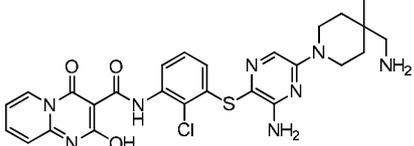
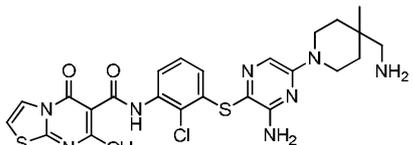
15 Paso c: Una suspensión de (1-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,13 g, 0,26 mmol) y 2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (69,1 mg, 0,314 mmol) en bromobenceno (2 mL) se calentó hasta 170 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta TA, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN en agua, 0,1% de modificador NH<sub>4</sub>OH), para dar (1-(6-amino-5-((2-cloro-3-(2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamido)fenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,09 g). MS  $m/z$  653,3 (M+H)<sup>+</sup>.

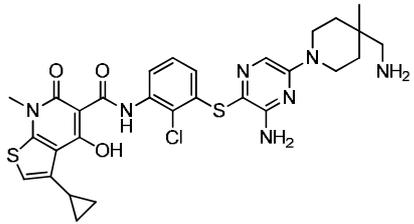
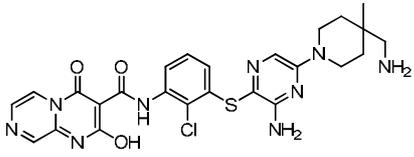
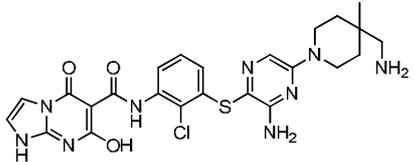
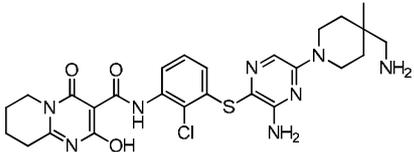
20 Paso d: A una disolución de (1-(6-amino-5-((2-cloro-3-(2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamido)fenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,09 g, 0,14 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL). Después de agitar a TA durante 2 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN en agua, 0,1% de modificador TFA). El producto liofilizado se disolvió en MeOH que contenía HCl (1,2 M) y se secó para dar *N*-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida como la sal de HCl (0,085 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,29 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J* = 14,2 Hz, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 1,93 (m, 4 H), 1,53 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 553,1537, encontrado 553,1524. La Cl<sub>50</sub> = 0,006 µM.

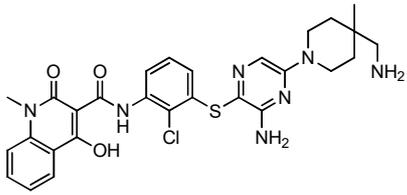
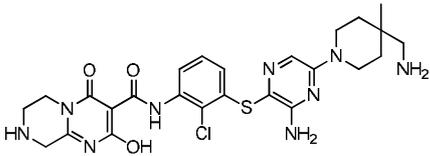
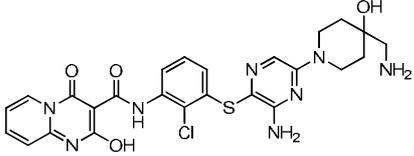
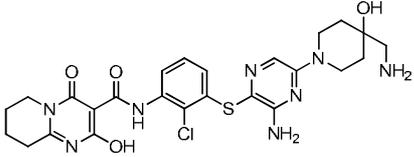
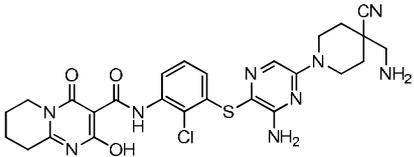
30

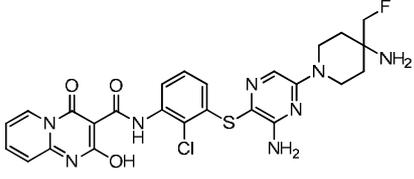
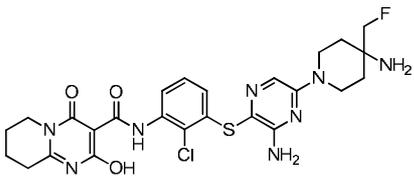
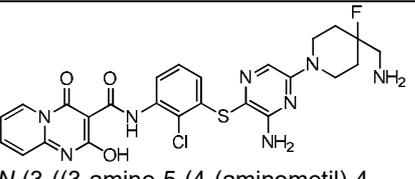
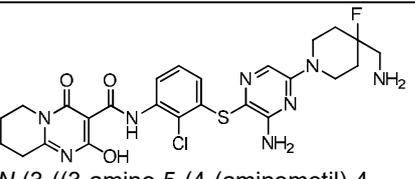
Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 1** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica para el **Ejemplo 1**.

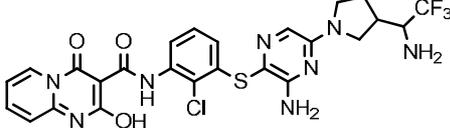
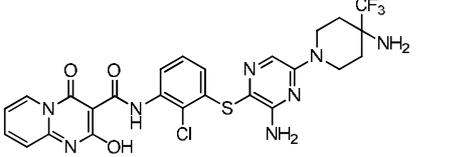
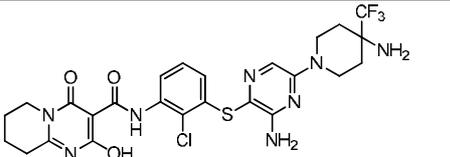
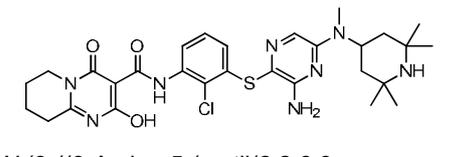
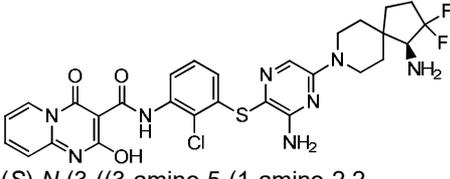
**Tabla 1**

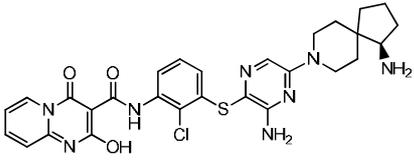
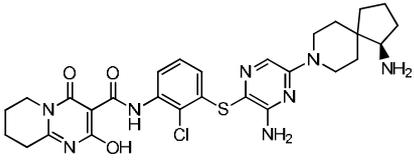
Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (µM)
2	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 9,17-9,10 (m, 1 H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1 H), 8,13 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,55 (dt, <i>J</i> = 8,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,42 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,03 (dt, <i>J</i> = 13,9, 4,7 Hz, 2 H), 3,43 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 9,4, 4,1 Hz, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 1,58 (tdd, <i>J</i> = 14,1, 9,1, 4,5 Hz, 4 H), 1,19 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 567,1694, encontrado 567,1717.</p>	0,007.
3	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-5<i>H</i>-tiazolo[3,2-<i>a</i>]pirimidin-6-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,23 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,11-3,93 (m, 2 H), 3,43 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 9,4, 4,0 Hz, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 1,66-1,50 (m, 4 H), 1,20 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 573,1258, encontrado 573,1266.</p>	0,006.

4	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-3-ciclopropil-4-hidroxi-7-metil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 4,05 (dt, <i>J</i> = 13,9, 4,7 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,45 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,4, 4,0 Hz, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,52 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1 H), 1,68-1,52 (m, 4 H), 1,21 (s, 3 H), 1,02-0,93 (m, 2 H), 0,78-0,68 (m, 2 H). HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 626,1775, encontrado 626,1785.</p>	1,03.
5	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirazino[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 15,18 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H), 9,13 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 8,83 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,2 Hz, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1 H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,75 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3 H), 7,66 (s, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,47 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,42-5,99 (m, 2 H), 3,88 (dt, <i>J</i> = 13,7, 4,7 Hz, 2 H), 3,36 (ddd, <i>J</i> = 13,3, 9,3, 3,5 Hz, 2 H), 2,80 (c, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 1,51 (ddd, <i>J</i> = 13,3, 9,5, 4,1 Hz, 2 H), 1,45-1,35 (m, 2 H), 1,07 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 568,1646, encontrado 568,1631.</p>	0,003.
6	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-<i>a</i>]pirimidin-6-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 14,98 (s, 1 H), 13,23 (s, 1 H), 12,19 (s, 1 H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,79-7,72 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,41 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 3,86 (c, <i>J</i> = 5,1, 4,3 Hz, 2 H), 3,35 (ddd, <i>J</i> = 13,3, 9,3, 3,6 Hz, 2 H), 2,79 (c, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,4, 4,2 Hz, 2 H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 13,4, 4,4 Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 556,1646, encontrado 556,1633.</p>	0,005.
7	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,31 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,3 Hz, 1 H), 4,10 (dt, <i>J</i> = 13,9, 4,8 Hz, 2 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,56 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 9,3, 4,2 Hz, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 2,09-1,96 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H), 1,73-1,56 (m, 4 H), 1,22 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 571,2007, encontrado 571,1993.</p>	0,006.

8	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 13,15 (s, 1 H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,83 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 7,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,64 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 4,08 (dt, <i>J</i> = 14,0, 4,7 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,56-3,43 (m, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 1,61 (dt, <i>J</i> = 8,6, 4,4 Hz, 4 H), 1,21 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 580,1898, encontrado 580,1902.</p>	0,044.
9	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,05 (s, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3 H), 7,66 (s, 1 H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,46 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2 H), 3,93-3,82 (m, 2 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2 H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 13,4, 9,1, 4,1 Hz, 2 H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,3, 4,5 Hz, 2 H), 1,07 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 572,1959, encontrado 572,1971.</p>	0,007.
10	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 12,15 (s, 1 H), 9,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 5,1, 1,6 Hz, 2 H), 8,00 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,49-7,42 (m, 1 H), 7,23 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 4,08-4,02 (m, 2 H), 3,33 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 10,6, 3,5 Hz, 2 H), 2,82 (c, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2 H), 1,69-1,51 (m, 4 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>SCI (M+H)<sup>+</sup> 569,1486, encontrado 569,1463.</p>	0,006.
11	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,30 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,30 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 4,32 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,57-3,44 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 2,09-1,99 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 4 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 573,1799, encontrado 573,1792.</p>	0,012.
12	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,30 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,69 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,56 (dt, <i>J</i> = 14,0, 3,5 Hz, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3,21 (td, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Hz, 2 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 2 H), 2,09-1,97 (m, 4 H), 1,96-1,88 (m, 2 H). HRMS calculado para</p>	0,26.

	tetrahidro-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-3-carboxamida	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 582,1803, encontrado 582,1782.	
13	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-(fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9,28-9,06 (m, 1H), 8,40-8,29 (m, 1H), 8,28-8,13 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 1H), 6,80-6,59 (m, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 2H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> SF (M+H) <sup>+</sup> 571,1443, encontrado 571,1410.	0,0046.
14	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-(fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,30 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,89-6,65 (m, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,16-1,80 (m, 8H). MS <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup> 575,2	0,0059.
15	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 9,16 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,99-1,71 (m, 2H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 571,1443, encontrado 571,1427.	0,010.
16	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,39-8,19 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30-7,11 (m, 1H), 6,73-6,49 (m, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 2H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 6H), 1,97-1,86 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup> 575,1. HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClFN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 575,1756, encontrado 575,1727.	0,008.
17	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,14 (s, 1H), 9,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,21 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,91 (s a, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,23 (dd, <i>J</i> = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 1H). HRMS calculado	0,013.

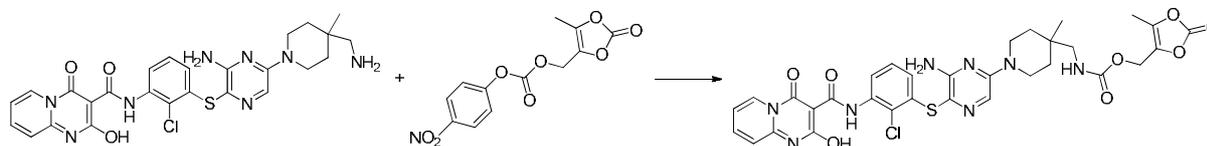
		para $C_{24}H_{24}ClN_8O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 539,1381, encontrado 539,1373.	
18	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(3-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 9,30-9,06 (m, 1 H), 8,43-8,04 (m, 2 H), 7,74-7,28 (m, 3 H), 7,18-7,06 (m, 1 H), 6,60-6,42 (m, 1 H), 4,43-4,33 (m, 1 H), 4,02-3,91 (m, 1 H), 3,89-3,79 (m, 1 H), 3,56-3,48 (m, 1 H), 3,43-3,36 (m, 1 H), 2,92-2,80 (m, 1 H), 2,42-2,30 (m, 1 H), 2,12-1,97 (m, 1 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{23}ClF_3N_8O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 607,1254, encontrado 607,1241.	0,789.
19	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,13 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 9,17-8,99 (m, 1 H), 8,30-8,10 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,33-7,18 (m, 1 H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 6,25 (s a, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,63 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2 H), 2,17-1,81 (m, 4 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{23}ClF_3N_8O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 607,1254, encontrado 607,1253.	2,19.
20	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,32 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 4,35-4,19 (m, 2 H), 4,01 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,81-3,65 (m, 2 H), 3,39-3,34 (m, 2 H), 2,45-2,29 (m, 2 H), 2,21-2,11 (m, 2 H), 2,11-2,01 (m, 2 H), 1,99-1,90 (m, 2 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{27}ClF_3N_8O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 611,1567, encontrado 611,1569.	5,0.
21	 <p><i>N</i>-(3-((3-Amino-5-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,33 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,08-1,85 (m, 9 H), 1,64 (s, 6 H), 1,54 (s, 6 H); MS <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup> 614,2.	5,38.
22	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(3-((3-amino-5-(1-amino-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 9,41-9,04 (m, 1 H), 8,54-8,07 (m, 2 H), 7,80-7,45 (m, 3 H), 7,33-7,10 (m, 1 H), 6,75-6,50 (m, 1 H), 4,60-4,28 (m, 2 H), 3,73-3,62 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 2 H), 2,45-2,23 (m, 3 H), 2,03-1,89 (m, 2 H), 1,74-1,57 (m, 3 H). MS <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup> 629,1.	0,010.

23	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-((3-amino-5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)pirazin-2-yl)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 9,16 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 8,20 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 4,43 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 1 H), 4,34 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1 H), 3,29-3,23 (m, 3 H), 2,33-2,16 (m, 1 H), 1,99-1,52 (m, 10 H). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 593,1850, encontrado 593,1854.</p>	0,005.
24	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-((3-amino-5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)pirazin-2-yl)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,24 (s, 1 H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,26-4,15 (m, 2 H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 3,16-2,98 (m, 3 H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,97-1,86 (m, 2 H), 1,85-1,61 (m, 8 H), 1,59-1,29 (m, 3 H). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 597,2163, encontrado 597,2171.</p>	0,001.

**Ejemplo 25**

((1-(6-Amino-5-((2-cloro-3-(2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamido)fenil)tio)pirazin-2-yl)-4-metilpiperidin-4-yl)metil)carbamato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metilo

5



10

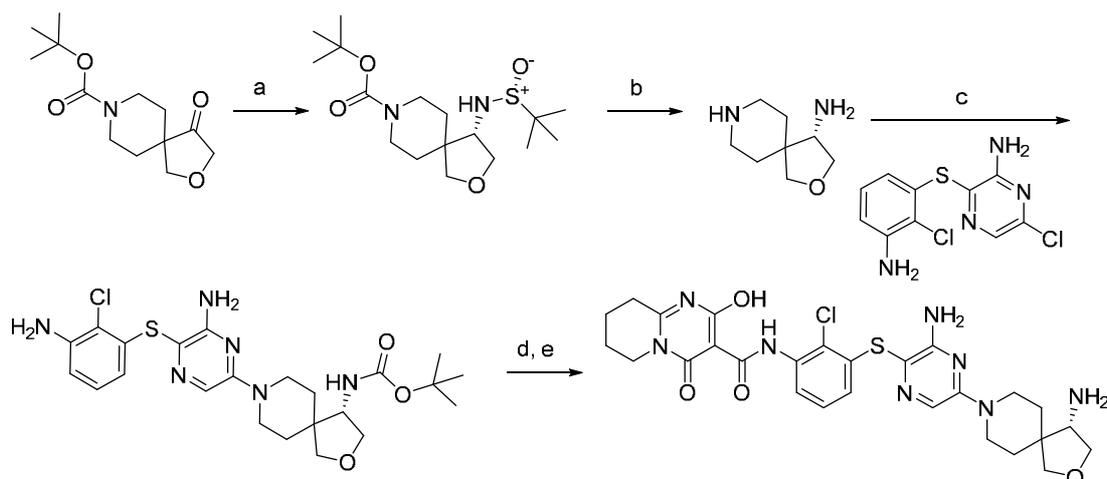
15

A una disolución en DMSO (1 mL) de *N*-(3-((3-amino-5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-yl)pirazin-2-yl)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (50 mg, 0,078 mmol) se añadieron DIPEA (0,055 mL, 0,313 mmol) y (4-nitrofenil)carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metilo (24,2 mg, 0,082 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, el material bruto se filtró y se purificó mediante HPLC (45-70% de MeCN/agua, 0,1% de ácido fórmico), para dar el compuesto del título (28 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 15,15 (s, 1 H), 12,14 (s, 1 H), 9,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, *J* = 8,9, 6,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1 H), 5,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 3,83 (dt, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 2 H), 3,41 (ddd, *J* = 13,5, 9,4, 3,6 Hz, 2 H), 3,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,48 (ddd, *J* = 13,3, 8,7, 3,8 Hz, 2 H), 1,36 (dt, *J* = 13,6, 4,7 Hz, 2 H), 0,97 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 723,1752, encontrado 723,1728. The IC<sub>50</sub> = 0,08 μM.

**Ejemplo 26**

20

((S)-N-(3-((3-Amino-5-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)pirazin-2-yl)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida



5 Paso a: A un vial de microondas de 20 mL que contenía una disolución de 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,86 mmol) en THF (4 mL) se añadió (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (209 mg, 1,72 mmol) seguida de tetraetóxido de titanio (0,723 mL, 3,45 mmol). El vial se tapó y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, a continuación se añadió LiBH<sub>4</sub> (23 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min, a continuación se desactivó mediante la adición lenta de MeOH hasta que dejó de formarse espuma. La mezcla se diluyó con MeOH, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (con sonicación). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL), a continuación los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía rápida en gel de sílice (0-100% de EtOAc/heptano) proporcionó (*S*)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg), MS *m/z* 361,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Paso b: A una disolución de (*S*)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 2,22 mmol) en MeOH (20 mL), se añadió HCl 4 M en dioxano (3,33 mL, 13,3 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida con tres adiciones adicionales de MeOH para obtener la sal de (*S*)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina·HCl, MS *m/z* 157,2 (M+H)<sup>+</sup>. El residuo bruto se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional.

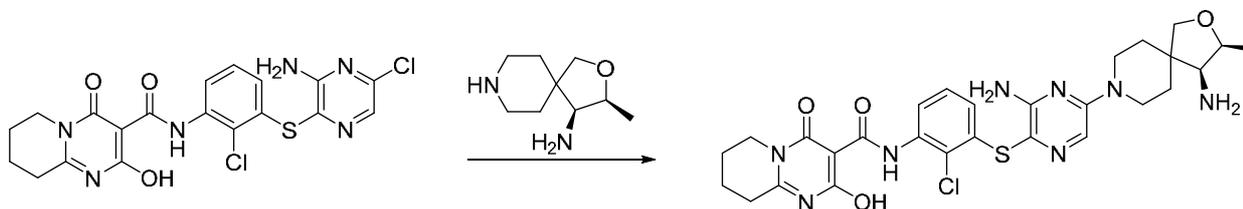
20 Procedimiento alternativo: A una disolución de (*S*)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (891 mg, 2,47 mmol) en MeOH (9 mL), se añadió HCl 4 M en dioxano (3,71 mL, 14,8 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por diferencia de solubilidad en MeCN con sonicación. La mezcla se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,45 μm para obtener (*S*)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina como la sal de bis-HCl (510 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 4,19 (dd, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1 H), 3,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,88-3,81 (m, 2 H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,48-3,34 (m, 2 H), 3,20-3,03 (m, 2 H), 2,10-1,97 (m, 2 H), 1,94-1,84 (m, 2 H). MS *m/z* 157,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Paso c: Una suspensión de 3-((3-amino-2-clorofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,10 g, 0,24 mmol), diclorhidrato de (*S*)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (0,084 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,5 mL, 2,7 mmol) en DMSO (0,8 mL) se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA y la adición de MeCN, se recogió un precipitado marrón por filtración y se purificó por diferencia de solubilidad en MeCN/MeOH (aprox. 4 mL, 9:1) para dar la (*S*)-8-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina bruta como un sólido marrón. Este material se suspendió en una mezcla de DCM/DMF (1,1 mL, 10:1) y se añadió a una disolución de DIPEA (0,04 mL, 0,23 mmol), and Boc<sub>2</sub>O (0,10 g, 0,48 mmol). Después de agitar durante 60 h a TA y a continuación a 40 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. seguido de agua. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*S*)-8-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo, como un aceite marrón (0,11 g) que se utilizó sin purificación posterior. MS *m/z* 507,3 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Los pasos d y e se realizaron de acuerdo con el **Ejemplo 1** utilizando HCl 4 M en dioxano para proporcionar (*S*)-*N*-(3-((3-amino-5-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida como una sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,36-4,13 (m, 3 H), 4,02-3,96 (m, 2 H), 3,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 10,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,37-3,34 (m, 1 H), 3,27-3,25 (m, 1 H), 3,23-3,14 (m, 1 H), 2,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,06-1,99 (m, 2 H), 1,97-1,89 (m, 2 H), 1,81-1,67 (m, 3 H). HRMS calculado para: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 599,1956, encontrado 599,1947. IC<sub>50</sub> = 0,018 μM.

**Ejemplo 27**

*N*-3-((3-Amino-5-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida



5

10

15

Una disolución de *N*-3-((3-amino-5-cloropirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida (0,13 g, 0,27 mmol), (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (0,20 g, 0,81 mmol, aprox. 70% pura) y DIPEA (0,1 mL, 0,55 mmol) en DMF (2 mL) se irradió en un reactor de microondas durante 90 min a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y el precipitado marrón resultante se recogió por filtración. El precipitado se purificó mediante HPLC en fase inversa (15-40% de MeCN en agua, 0,1% de modificador TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida, y después se diluyeron con HCl (1,25 M en MeOH) y se evaporaron (3x) para dar el compuesto del título como la sal de HCl (56 mg).

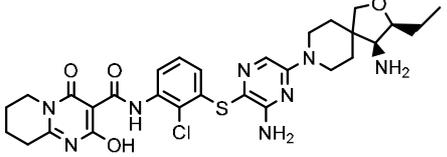
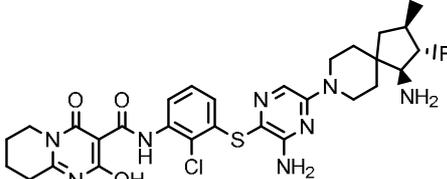
20

Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 2** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica mediante el **Ejemplo 27** con *N*-3-((3-amino-5-cloropirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-carboxamida y la amina apropiada.

20

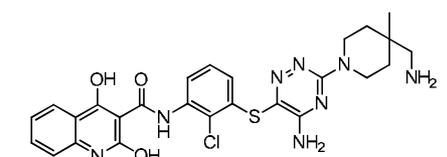
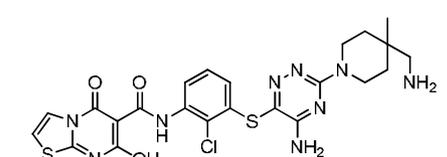
**Tabla 2**

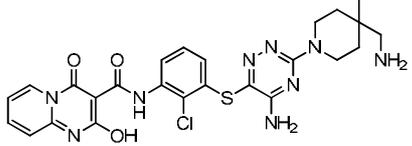
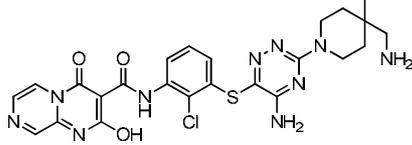
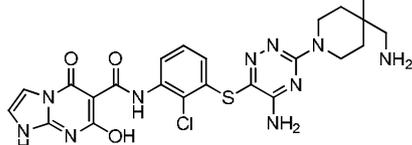
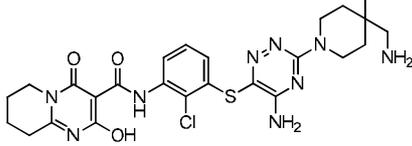
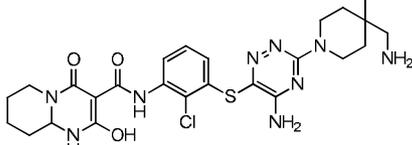
Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (μM)
27	<p><i>N</i>-3-((3-amino-5-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,32 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 4,44-4,21 (m, 3 H), 4,06-3,93 (m, 3 H), 3,88 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 3,47 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 3,27-3,17 (m, 2 H), 3,01-2,91 (m, 1 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,98-1,79 (m, 6 H), 1,78-1,69 (m, 1 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H). HRMS calculado para C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 613,2112, encontrado 613,2142.	0,023
28	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-3-((3-amino-5-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,23 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,65 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 4,49 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 1 H), 4,40 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 1 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2 H), 3,60 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 3,26-3,12 (m, 2 H), 3,00-2,89 (m, 1 H), 2,88-2,71 (m, 1 H), 2,71-2,55 (m, 1 H), 2,50-2,32 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,92 (c, <i>J</i> = 5,6 Hz, 4 H), 1,71 (dt, <i>J</i> = 25,0, 12,6 Hz, 3 H). HRMS calculado para C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 633,1975, encontrado 633,1967.	0,042

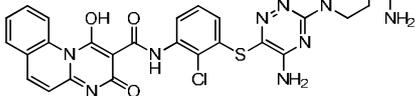
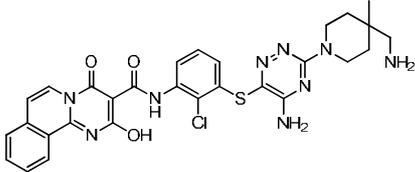
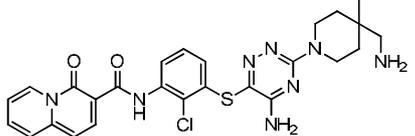
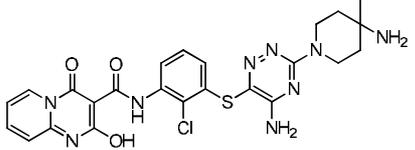
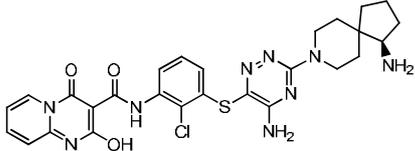
29	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-((3S,4S)-4-amino-3-etil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 8,30 (d, <math>J = 7,1</math> Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,24 (t, <math>J = 8,2</math> Hz, 1 H), 6,66 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 1 H), 4,40-4,23 (m, 2 H), 4,06-3,95 (m, 3 H), 3,90 (d, <math>J = 9,3</math> Hz, 1 H), 3,49 (dd, <math>J = 9,3, 2,7</math> Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 3,01-2,90 (m, 1 H), 2,06-1,99 (m, 5 H), 1,96-1,81 (m, 5 H), 1,77-1,70 (m, 1 H), 1,68-1,54 (m, 2 H), 1,32-1,27 (m, 1 H), 1,09 (t, <math>J = 7,3</math> Hz, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}</math> (M+H)<math>^+</math> 627,2260, encontrado 627,2271.</p>	0,012
30	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-((1S,2S,3R)-1-amino-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 8,31 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,29 (t, <math>J = 8,1</math> Hz, 1 H), 6,74 (d, <math>J = 7,9</math> Hz, 1 H), 4,68-4,37 (m, 3 H), 3,99 (t, <math>J = 6,1</math> Hz, 2 H), 3,38 (dd, <math>J = 15,2, 8,5</math> Hz, 1 H), 3,27-3,12 (m, 2 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,37-2,24 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 3 H), 1,77-1,63 (m, 2 H), 1,61-1,55 (m, 1 H), 1,47-1,44 (m, 1 H), 1,32 (d, <math>J = 6,5</math> Hz, 1 H), 1,21 (d, <math>J = 6,0</math> Hz, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClFN}_8\text{O}_3\text{S}</math> (M+H)<math>^+</math> 629,2225, obtenido: 629,2228.</p>	0,016

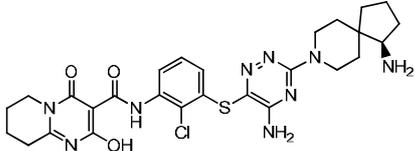
Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 3** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica para el **Ejemplo 1**.

5 **Tabla 3**

Ejemplo	Compuesto	Caracterización	$\text{Cl}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
31	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-il)tio)-2-clorofenil)-2,4-dihidroxiquinolin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 13,03 (s, 1 H), 8,59 (d, <math>J = 7,2</math> Hz, 1 H), 8,14 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1 H), 7,72 (t, <math>J = 7,7</math> Hz, 1 H), 7,52-7,29 (m, 4 H), 3,99 (a, s, 2 H), 3,60-3,47 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 1,75-1,57 (m, 4 H), 1,20 (s, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}</math> (M+H)<math>^+</math> 567,1694, encontrado 567,1707.</p>	0,038
32	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 15,16 (s, 1 H), 12,06 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,38 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1 H), 8,19 (d, <math>J = 4,8</math> Hz, 1 H), 8,05 (d, <math>J = 6,2</math> Hz, 3 H), 7,62 (d, <math>J = 4,8</math> Hz, 1 H), 7,46 (t, <math>J = 8,1</math> Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,50-1,36 (m, 2 H), 1,07 (s, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}_2</math> (M+H)<math>^+</math> 574,1210, encontrado 574,1165.</p>	0,008

33	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 9,20-9,07 (m, 1 H), 8,61 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 6,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,48-7,35 (m, 3 H), 3,98 (s a, 2 H), 3,63-3,49 (m, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 1,71-1,52 (m, 4 H), 1,18 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 568,1646, encontrado 568,1642.	0,010
34	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirazino[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 15,03 (s, 1 H), 12,10 (s, 1 H), 9,15 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 8,81 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,2 Hz, 1 H), 8,40 (c, <i>J</i> = 3,5, 2,9 Hz, 2 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 1,70-1,32 (m, 4 H), 1,07 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 569,1599, encontrado 569,1626.	0,014
35	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 14,85 (s, 1 H), 13,35 (s, 1 H), 12,26 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 1,07 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 557,1599, encontrado 557,1614.	0,035
36	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de TFA: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 12,24 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 8,51 (dt, <i>J</i> = 6,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (c, <i>J</i> = 2,8, 1,9 Hz, 2 H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 4 H), 3,48 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 8,8, 4,4 Hz, 2 H), 2,95-2,82 (m, 4 H), 2,02-1,93 (m, 2 H), 1,88 (c, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 H), 1,57 (c, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4 H), 1,14 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 572,1959, encontrado 572,1947.	0,012
37	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4,6,7,8,9a-hexahidro-1<i>H</i>-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 4,71-4,61 (m, 1 H), 4,42 (ddt, <i>J</i> = 13,5, 4,1, 2,1 Hz, 1 H), 4,21 (dt, <i>J</i> = 13,8, 4,7 Hz, 2 H), 3,49 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 9,8, 3,6 Hz, 2 H), 2,70-2,56 (m, 3 H), 1,97-1,83 (m, 2 H), 1,75-1,38 (m, 8 H), 1,09 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 574,2116, encontrado 574,2100.	0,006

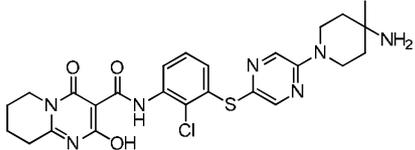
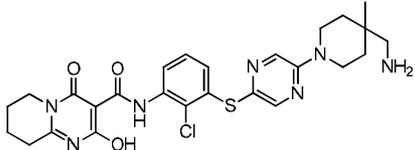
38	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1<i>H</i>-pirido[1,2-a]quinolin-2-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12,27 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 8,44 (d, <math>J = 9,1</math> Hz, 1 H), 8,37 (d, <math>J = 6,6</math> Hz, 1 H), 8,08 (dd, <math>J = 7,8, 1,5</math> Hz, 1 H), 7,86 (ddd, <math>J = 8,9, 7,3, 1,6</math> Hz, 1 H), 7,77 (s, 3 H), 7,75-7,70 (m, 1 H), 7,43 (d, <math>J = 10,2</math> Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 2,79 (d, <math>J = 5,7</math> Hz, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H), 1,42 (dd, <math>J = 9,1, 5,2</math> Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math> 618,1803, encontrado 618,1801.</p>	0,015
39	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 15,10 (s, 1 H), 12,28 (s, 1 H), 8,90 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1 H), 8,77 (d, <math>J = 7,6</math> Hz, 1 H), 8,38 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1 H), 8,06 (d, <math>J = 1,9</math> Hz, 1 H), 8,03 (dd, <math>J = 7,9, 1,1</math> Hz, 1 H), 7,87 (ddd, <math>J = 8,3, 6,7, 1,7</math> Hz, 1 H), 7,78 (s, 3 H), 7,71 (d, <math>J = 7,7</math> Hz, 1 H), 7,44 (t, <math>J = 8,1</math> Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 2,79 (d, <math>J = 5,7</math> Hz, 2 H), 1,59-1,47 (m, 2 H), 1,42 (dd, <math>J = 9,2, 5,2</math> Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math> 618,1803, encontrado 618,1796.</p>	0,013
40	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-4-oxo-4<i>H</i>-quinolizin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 9,44 (d, <math>J = 7,2</math> Hz, 1 H), 8,82-8,64 (m, 2 H), 8,07-7,88 (m, 2 H), 7,54 (t, <math>J = 7,0</math> Hz, 1 H), 7,49-7,37 (m, 2 H), 7,17 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1 H), 4,00 (a, s, 2 H), 3,59-3,50 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 1,73-1,56 (m, 4 H), 1,20 (s, 3 H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math> 551,1744, encontrado 551,1727.</p>	0,173
41	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de HCl: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 9,16 (d, <math>J = 7,1</math> Hz, 1 H), 8,71-8,59 (m, 1 H), 8,19 (t, <math>J = 7,8</math> Hz, 1 H), 7,59 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1 H), 7,52-7,39 (m, 3 H), 4,15 (a, s, 2 H), 3,60-3,45 (m, 2 H), 2,05-1,84 (m, 4 H), 1,52 (s, 3 H). MS <math>m/z</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math> 554,3. HRMS calculado para <math>\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)<math>^+</math> 554,1490, encontrado 554,1474.</p>	0,011
42	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-((5-amino-3-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4<i>H</i>-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida</p>	<p>como sal de TFA: <math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 12,22 (s, 1 H), 9,13 (d, <math>J = 7,0</math> Hz, 1 H), 8,59 (dt, <math>J = 8,2, 2,1</math> Hz, 1 H), 8,16 (ddd, <math>J = 8,8, 6,8, 1,7</math> Hz, 1 H), 7,56 (d, <math>J = 8,8</math> Hz, 1 H), 7,49-7,29 (m, 3 H), 4,26 (d, <math>J = 40,7</math> Hz, 2 H), 3,29-3,19 (m, 3 H), 2,32-2,11 (m, 1 H), 1,96-1,47 (m, 9 H). HRMS calculado para</p>	0,016

	il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-3-carboxamida	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 594,1803, encontrado 594,1808.	
43	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-((5-amino-3-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de TFA: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 14,75 (s, 1 H), 12,28 (s, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3 H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,10-6,80 (s, 1 H), 4,27 (d, <i>J</i> = 19,1 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,24-3,09 (m, 4 H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 9,5, 4,6 Hz, 1 H), 1,91 (p, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2 H), 1,85-1,60 (m, 7 H), 1,57-1,35 (m, 3 H). HRMS calculado para C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>9</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 598,2085, encontrado 598,2116.	0,0015

Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 4** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifican para el **Ejemplo 1** con el éster pirimidin-3-carboxílico apropiado y (1-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.

5

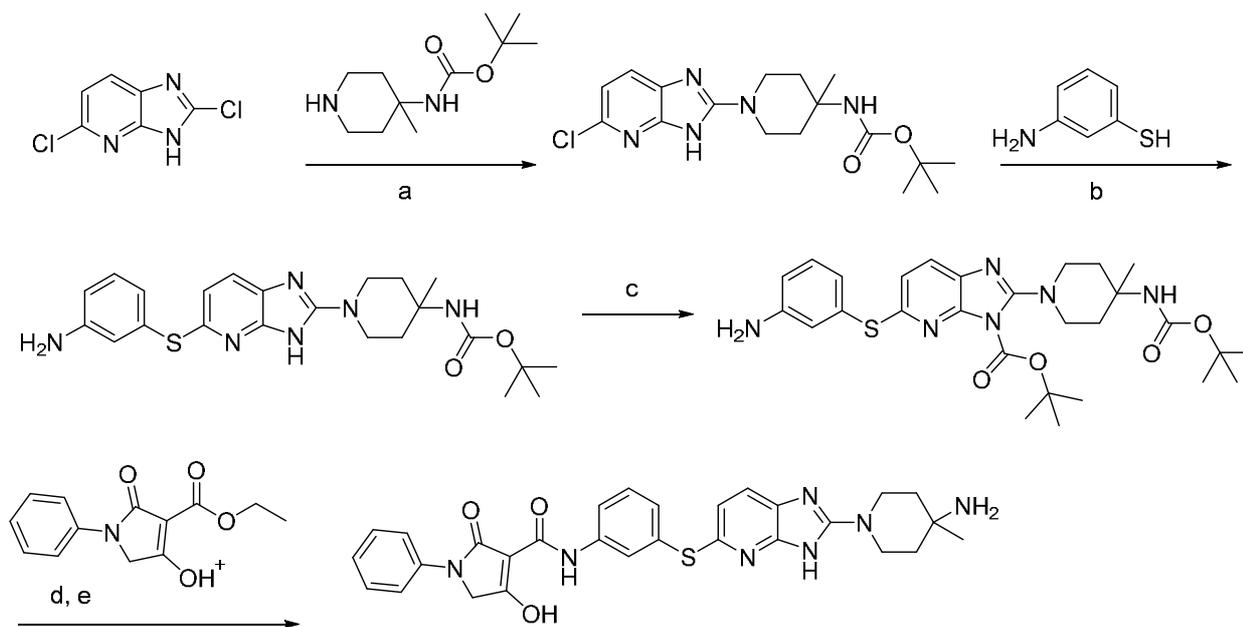
Tabla 4

Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (μM)
44	 <p><i>N</i>-(3-((5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,25 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 8,05 (s a, 2 H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 4,18-4,05 (m, 2 H), 3,90-3,82 (m, 2 H), 3,42-3,37 (m, 3 H), 2,55-2,53 (m, 2 H), 1,96-1,87 (m, 2 H), 1,85-1,67 (m, 6 H), 1,39 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 542,1741, encontrado 542,1757.	0,014
45	 <p><i>N</i>-(3-((5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,23 (s, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,09 (s a, 3 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 3,96-3,82 (m, 4 H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2 H), 2,82-2,73 (m, 2 H), 1,95-1,86 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 2 H), 1,51-1,41 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 556,1898, encontrado 556,1898.	0,007

**Ejemplo 46**

*N*-(3-((2-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10



Paso a: Una mezcla de de 2,5-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (2,0g, 10,64 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,19 g, 14,89 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,29 mL, 11,70 mmol) en NMP (13 mL) se irradió en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (800 mL) y se filtró. El residuo sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida a 45 °C para dar (1-(5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,11 g). MS *m/z* 366,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso b: Una suspensión de (1-(5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,350 g, 0,957 mmol), 3-aminobenzenotiol (0,599 g, 4,78 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,578 mL, 14,35 mmol) en NMP (3 mL) se irradió en un reactor de microondas a 230 °C durante 45 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en DCM y se filtró. El sólido bruto se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN en agua, modificador NH<sub>4</sub>OH 5 mM) para dar 61 mg de (1-(5-((3-aminofenil)tio)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. MS *m/z* 355,2 (M+H)<sup>+</sup>.

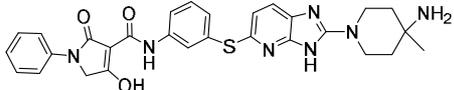
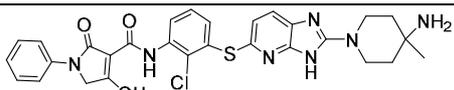
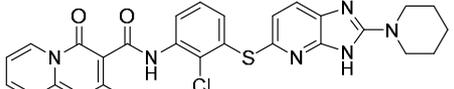
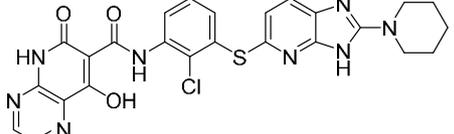
Paso c: A una disolución de (1-(5-((3-aminofenil)tio)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,169 mmol), Boc<sub>2</sub>O (85 mg, 0,389 mmol) en THF (4 mL) se añadió TEA (0,083 mL, 0,592 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 94 mg de 5-((3-aminofenil)tio)-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo. MS *m/z* 554,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso d: Una suspensión de 5-((3-aminofenil)tio)-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,162 mmol) y 4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (48,1 mg, 0,195 mmol) en THF (2 mL) se irradió en un reactor de microondas a 125 °C durante 20 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta TA, el precipitado se filtró y se lavó con MeOH para dar 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-((3-(4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamido)fenil)tio)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,095 g). MS *m/z* 555,3 (M+H-2Boc)<sup>+</sup>.

Paso e: A una disolución de 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-((3-(4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamido)fenil)tio)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,091 g, 0,120 mmol) en dioxano (0,2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,121 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por diferencia de solubilidad en MeOH varias veces y el sólido se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN en agua, modificador NH<sub>4</sub>OH 5 mM) para proporcionar *N*-(3-((2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida (3,5 mg).

Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 5** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica para el **Ejemplo 46**.

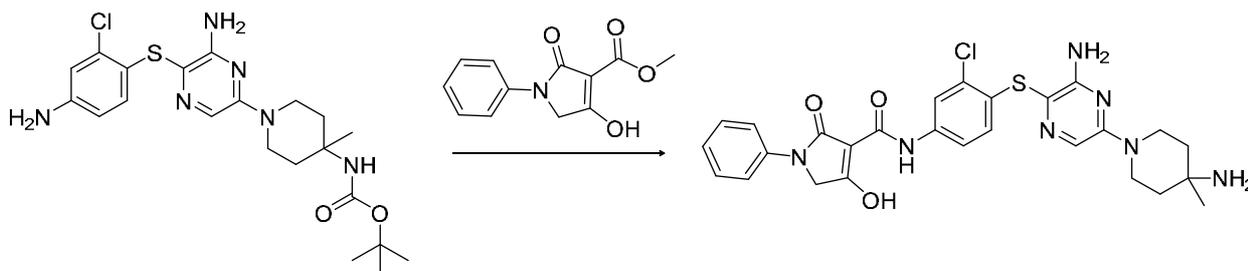
Tabla 5

Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (μM)
46	 <p><i>N</i>-(3-((2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,08 (s, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3 H), 7,44 (s, 2 H), 7,33-7,20 (m, 5 H), 6,97-6,87 (m, 3 H), 3,98-3,88 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,39-3,31 (m, 2 H), 1,85-1,64 (m, 4 H), 1,36 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 556,2158, encontrado 556,2133.	0,07.
47	 <p><i>N</i>-(3-((2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,37 (s, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,29-7,23 (m, 2 H), 7,01 (dt, <i>J</i> = 76,8, 7,7 Hz, 3 H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 3,95-3,75 (m, 4 H), 3,50-3,42 (m, 2 H), 1,74-1,60 (m, 4 H), 1,30 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 590,1748, encontrado 590,1742.	0,003.
48	 <p><i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida</p>	como base libre: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,31 (s, 1 H), 12,14 (s a, 1 H), 11,65 (s a, 1 H), 9,02 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,14 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,56-7,34 (m, 3 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,21-6,77 (m, 2 H), 3,55 (m, 4 H), 1,58 (m, 6 H). HRMS calculado para C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 548,1272, encontrado 548,1263.	0,061.
49	 <p><i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-8-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-<i>b</i>]pirazin-7-carboxamida</p>	como base libre: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 16,07 (s, 1H), 12,98 (s, 2H), 12,16 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 1,58 (m, 6H). HRMS calculado para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 549,1224, encontrado 549,1210.	0,036.

**Ejemplo 50**

*N*-(4-((3-Amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

5



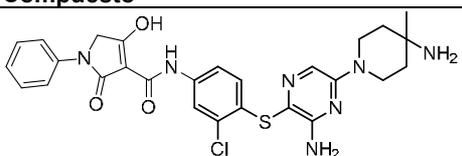
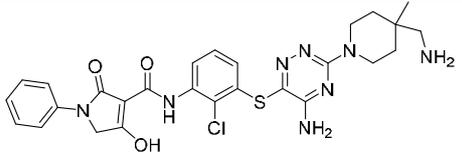
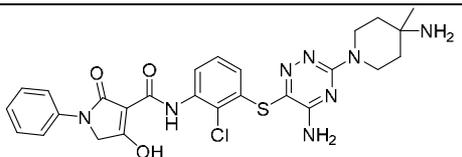
Una suspensión de (1-(6-amino-5-((4-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,108 mmol) y 4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (30 mg, 0,140 mmol) en THF (1 mL) se irradió a 115 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla bruta se disolvió en DCM (2 mL). Se añadió una disolución de HCl 4 M (en dioxano, 2 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 40 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la disolución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN/agua, 0,1% de modificador NH<sub>4</sub>OH), para dar el compuesto del título (12 mg). MS *m/z* 566,0 (M+H)<sup>+</sup>.

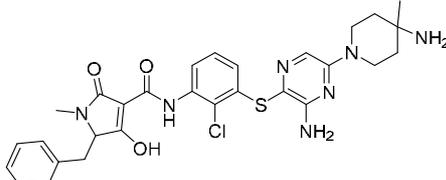
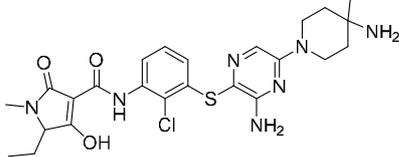
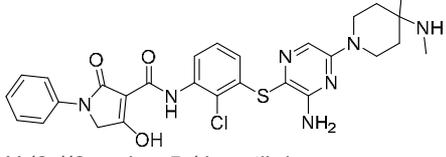
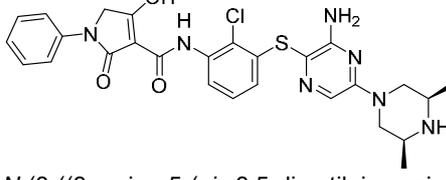
5

10

Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 6** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica para el **Ejemplo 46**.

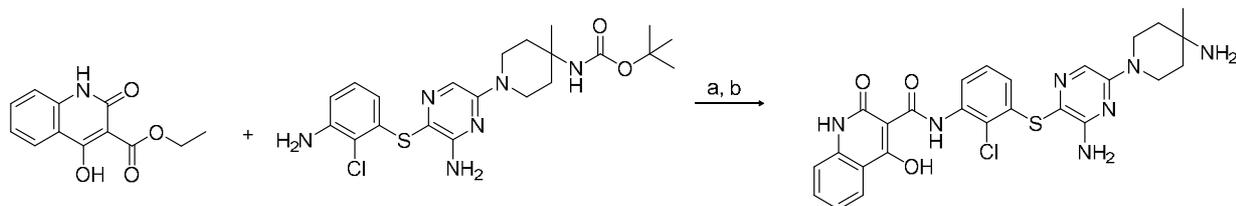
Tabla 6

Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (μM)
50	 <p><i>N</i>-(4-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,12 (s a, 1 H) 8,04 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,94 (s a, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,12-7,34 (m, 3 H) 6,91 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H) 6,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1 H) 6,13 (s a, 1 H) 3,94-4,11 (m, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 3,16-3,30 (m, 2 H) 2,54-2,68 (m, 1 H) 1,62-1,82 (m, 4 H) 1,38 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 566,1741, encontrado 566,1719.	0,070.
51	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,40 (s, 1 H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 H), 7,10 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,29 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 4,17-4,05 (m, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,53-3,44 (m, 2 H), 2,73 (s, 2 H), 1,55-1,44 (m, 2 H), 1,43-1,32 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 581,1772, encontrado 581,1852.	0,012.
52	 <p><i>N</i>-(3-((5-amino-3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-6-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,43 (s, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,86 (s, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2 H), 7,32-7,23 (m, 2 H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 6,31 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Hz, 1 H), 4,38-4,19 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,51-3,40 (m, 2 H), 1,85-1,68 (m, 4 H), 1,38 (s, 3 H). HRMS calculado para C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 567,1720, encontrado 567,1688.	0,003.
53	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,39 (s, 1 H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 8,28, 1,25 Hz, 1 H), 7,83 (s a., 2 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,53, 7,28 Hz, 2 H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7,28 Hz, 1 H), 6,12-6,22 (m, 3 H), 4,04 (d, <i>J</i> = 13,80 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,21-3,33 (m, 2 H), 1,62-1,84 (m, 4 H), 1,37 (s, 3 H). HRMS calculado para	0,0044.

		$C_{27}H_{29}ClN_7O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 566,1741, encontrado 566,1754.	
54	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-5-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,42 (s a, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H), 8,05 (s a., 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,05-7,31 (m, 5 H), 6,70 (t, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H), 6,02-6,20 (m, 3 H), 3,97-4,14 (m, 2 H), 3,64 (s a, 1 H), 3,27-3,40 (solapado con el pico de H <sub>2</sub> O, m, 1 H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 14,05, 4,27 Hz, 1 H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 13,93, 5,14 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 1,80-2,00 (m, 2 H), 1,68 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 2 H), 1,30-1,45 (m, 3 H). HRMS calculado para $C_{29}H_{33}ClN_7O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 594,2054, encontrado 594,2023.	0,0073.
55	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-5-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,49 (s a., 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (s a, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 6,68 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 3,91-4,14 (m, 2 H), 3,24-3,33 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 1,83-2,04 (m, 2 H), 1,55-1,83 (m, 4 H), 1,37 (s, 3 H), 0,66 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H). HRMS calculado para $C_{24}H_{31}ClN_7O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 532,1898, encontrado 532,1861.	0,0028.
56	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,38 (s, 2 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 H), 7,61-7,76 (m, 3 H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2 H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 6,12-6,26 (m, 3 H), 3,83 (s, 2 H), 3,32 (s, solapamiento con agua, 3 H), 3,17 (s a., 2 H), 1,72 (s a., 4 H), 1,35 (s a., 3 H). HRMS calculado para $C_{28}H_{31}ClN_7O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 580,1898, encontrado 580,1885.	0,0066.
57	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(<i>cis</i>-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	como sal de HCl: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,96 (s, 1 H), 9,59-9,46 (m, 1 H), 9,16-9,03 (m, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,51-4,43 (m, 2 H), 3,38-3,26 (m, 2 H), 2,97-2,87 (m, 2 H), 1,31 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H). HRMS calculado para $C_{27}H_{29}ClN_7O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 566,1741, encontrado 566,1743.	0,011.

**Ejemplo 58**

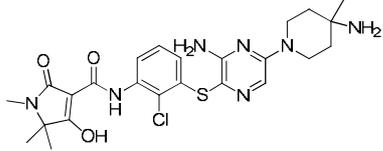
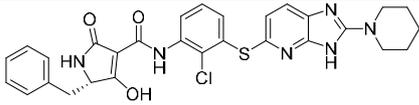
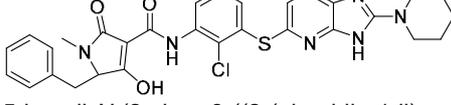
*N*-(3-((3-Amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

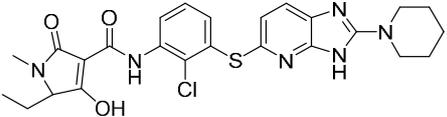
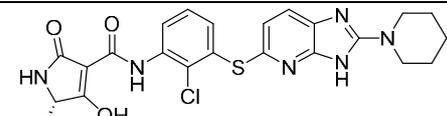
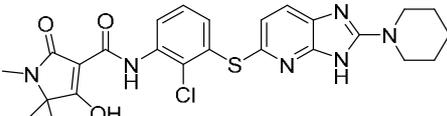


Una suspensión de (1-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,140 g, 0,30 mmol) y 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (91 mg, 0,39 mmol) en THF (1,5 mL) se irradió a 115 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla bruta se disolvió en DCM (2 mL). Se añadió una disolución de HCl (4 M en dioxano, 2 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 40 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la disolución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (15-40% de MeCN/agua, 0,1% de modificador NH<sub>4</sub>OH), para dar el compuesto del título (12 mg). MS *m/z* 552,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,23-8,37 (m, 1 H), 7,91-8,03 (m, 1 H), 7,59-7,71 (m, 2 H), 7,40-7,52 (m, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 7,09 (s a, 2 H), 6,77-6,89 (m, 1 H), 6,51-6,61 (m, 1 H), 6,26-6,35 (m, 1 H), 6,17 (s a, 2 H), 5,76-5,87 (m, 1 H), 5,38-5,49 (m, 1 H), 3,81-4,03 (m, 2 H), 3,38-3,49 (m, 2 H), 1,57-1,80 (m, 4 H), 1,33 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 552,1585, encontrado 552,1602. IC<sub>50</sub> = 0,072 μM.

Los siguientes compuestos identificados en la **Tabla 7** se prepararon utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica para el **Ejemplo 50**.

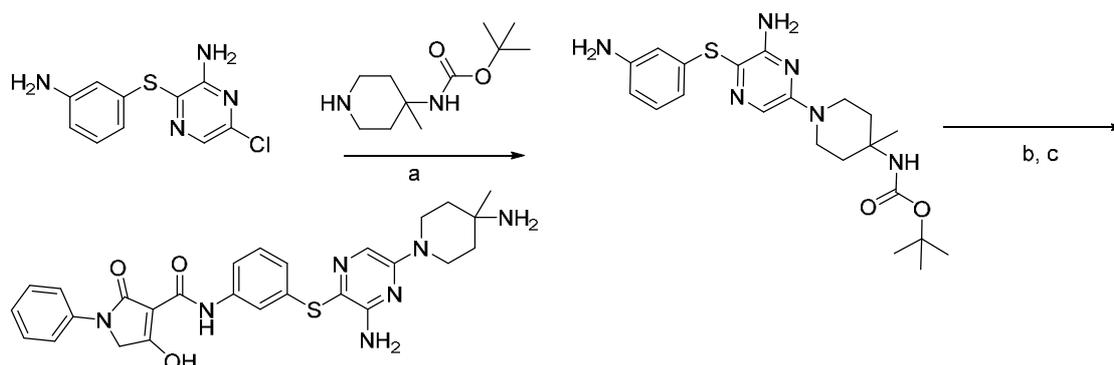
Tabla 7

Ejemplo	Compuesto	Caracterización	Cl <sub>50</sub> (μM)
59	 <p><i>N</i>-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-clorofenil)-4-hidroxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,51 (s, 1 H), 8,38-8,09 (m, 4 H), 7,65 (s, 1 H), 6,62 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,22-5,99 (m, 3 H), 4,21-3,90 (m, 2 H), 3,35-3,24 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,11-1,90 (m, 2 H), 1,79-1,59 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H), 1,12 (s, 6 H). HRMS calculado para C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 532,1898, encontrado 532,1887.	<0,003
60	 <p>(<i>S</i>)-5-bencil-<i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,13 (s, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,20 (ddt, <i>J</i> = 24,0, 15,4, 7,7 Hz, 6 H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 3,56 (m, 4 H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 13,8, 4,2 Hz, 1 H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 13,8, 6,4 Hz, 1 H), 1,60 (m, 6 H). HRMS calculado para C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 575,1632, encontrado 575,1652.	0,011
61	 <p>5-bencil-<i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1<i>H</i>-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,05 (s, 1 H), 8,43-8,34 (m, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (c, <i>J</i> = 7,7, 7,3 Hz, 3 H), 7,17 (tt, <i>J</i> = 6,8, 2,8 Hz, 3 H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 3,57 (m, 4 H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,3, 4,7 Hz, 1 H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 14,3, 4,5 Hz, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 1,61 (m, 6 H). HRMS calculado para	0,022

		$C_{30}H_{30}ClN_6O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 589,1789, encontrado 589,1776.	
62	 <p><i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-5-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,15 (s, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,23 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,57 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,61 (m, 6 H), 0,64 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{28}ClN_6O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 527,1632, encontrado 527,1624.	0,025
63	 <p><i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-5-etil-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,32 (s, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2 H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,06 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,59 (m, 4 H), 1,80 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 1,69 (dd, <i>J</i> = 13,3, 6,9 Hz, 1 H), 1,62 (m, 6 H), 0,56 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H). HRMS calculado para $C_{30}H_{30}ClN_6O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 589,1789, encontrado 589,1780.	0,052
64	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-5-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,27 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,35-7,30 (m, 2 H), 7,29-7,24 (m, 3 H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,56 (m, 4 H), 1,60 (m, 6 H). HRMS calculado para $C_{28}H_{26}ClN_6O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 561,1476, encontrado 561,1458.	0,090
65	 <p><i>N</i>-(2-cloro-3-((2-(piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il)tio)fenil)-4-hidroxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,07 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 3,59 (m, 4 H), 2,86 (s, 3 H), 1,70 (m, 6 H), 1,26 (s, 6 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{28}ClN_6O_3S$ (M+H) <sup>+</sup> 527,1632, encontrado 527,1631.	0,042

**Ejemplo 66**

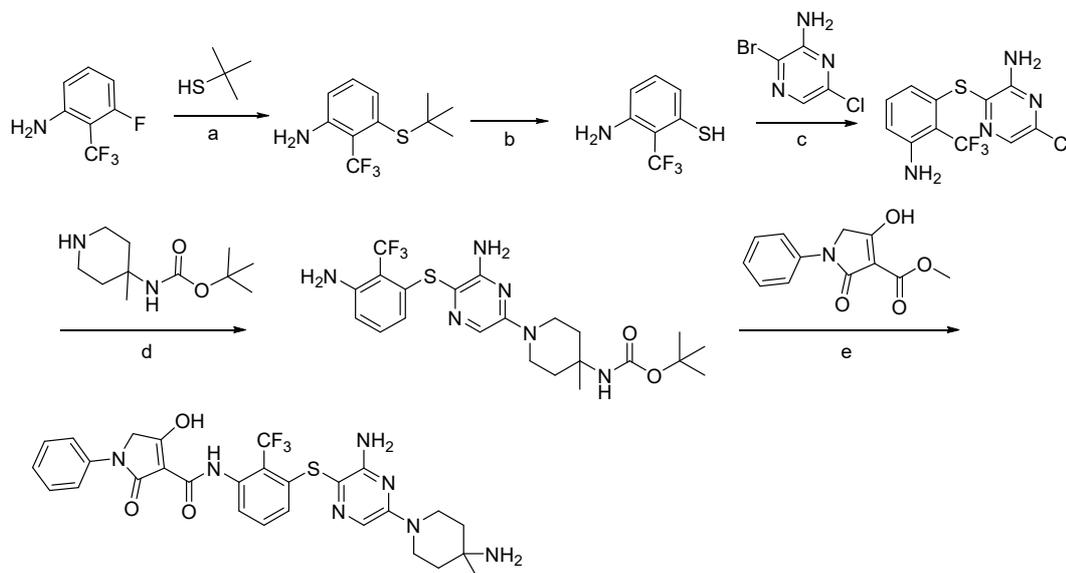
*N*-(3-((3-Amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida



5 Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-aminofenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,150 g, 0,594 mmol) y (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,191 g, 0,890 mmol) para dar  
 10 (1-(6-amino-5-((3-aminofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,162 g, 0,376 mmol). MS  $m/z$  431,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. La *N*-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida se preparó utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento tal como se ejemplifica  
 15 para el **Ejemplo 50**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,05 (s, 1 H), 7,69 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,55 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,26 (dd,  $J = 8,6, 7,4$  Hz, 2 H), 7,15 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,10 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 6,70 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 4,05 (d,  $J = 13,9$  Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,26 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 1,79-1,62 (m, 4 H), 1,37 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S ( $M+H$ )<sup>+</sup> 532,2131, encontrado 532,2122. IC<sub>50</sub> = 0,017  $\mu$ M.

#### Ejemplo 67

15 *N*-(3-((3-Amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida



20 Paso a: Una suspensión de 3-fluoro-2-(trifluorometil)anilina (9,7 g, 54,1 mmol), 2-metilpropano-2-tiol (18,31 mL, 162 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52,9 g, 162 mmol) en DMF (100 mL) se calentó hasta 130 °C durante 14 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó entonces con agua (3 x 400 mL), salmuera (3 x 300 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 12,52 g de 3-(*tert*-butilitio)-2-(trifluorometil)anilina. MS  $m/z$  250,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

25 Paso b: Una suspensión de 3-(*tert*-butilitio)-2-(trifluorometil)anilina (2,2 g, 8,82 mmol) en HCl conc. (80 mL) se calentó hasta 85 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta casi sequedad y el sólido se filtró. El sólido se lavó con EtOAc y heptano, y además se secó a presión reducida a 40 °C para dar 3-amino-2-(trifluorometil)benzenotiol como 1,02 g de la sal de HCl (4,44 mmol). MS  $m/z$  194,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Paso c: Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-amino-2-(trifluorometil)bencenotiol (0,45 g, 1,94 mmol) y 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (0,27 g, 1,30 mmol) para dar 3-((3-amino-2-(trifluorometil)fenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (0,211 g, 0,66 mmol). MS  $m/z$  321,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Paso d: Tal como se describe para el **Intermedio 1**, se realizó un procedimiento similar utilizando 3-((3-amino-2-(trifluorometil)fenil)tio)-6-cloropirazin-2-amina (100 mg, 0,31 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (66,7 mg, 0,31 mmol) para dar (1-(6-amino-5-((3-amino-2-(trifluorometil)fenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,201 mmol). MS  $m/z$  499,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Paso e: La *N*-(3-((3-amino-5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida se preparó utilizando el procedimiento o modificaciones del procedimiento para el **Ejemplo 50**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,11 (s, 1 H), 7,91-7,80 (m, 3 H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,29-7,19 (m, 3 H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 4,10-3,95 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,35-3,25 (m, 2 H), 1,82-1,66 (m, 4 H), 1,37 (s, 3 H). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 600,2032, encontrado 600,2004. IC<sub>50</sub> = 0,004 μM.

### Ensayos

20 Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar su capacidad de inhibir selectivamente la actividad de SHP2. Las propiedades inhibitoras de los compuestos de la invención descritos en la presente se pueden corroborar estudiándolos en uno cualquiera de los siguientes ensayos.

#### Ensayo de inhibición alostérica de SHP2

25 SHP2 se activa alostéricamente a través de la unión de péptidos bis-tirosil-fosforilados a sus dominios de homología a Src de tipo 2 (SH2). El último paso de activación conduce a la liberación de la superficie de contacto autoinhibidora de SHP2, que a su vez hace que la proteína tirosina·fosfatasa (PTP) de SHP2 se active y esté disponible para el reconocimiento del sustrato y la catálisis de la reacción. La actividad catalítica de SHP2 se controló utilizando el sustrato sustitutivo DiFMUP en un formato de ensayo de fluorescencia rápido.

30 Más específicamente, las reacciones con la fosfatasa se realizaron a temperatura ambiente en una placa de poliestireno negra de 384 pocillos, de fondo plano, de borde bajo, con superficie no adherente (Corning, n.º de cat. 3575) utilizando un volumen de reacción final de 25 μL y las siguientes condiciones de tampón de ensayo: HEPES 60 mM, pH 7,2, NaCl 75 mM, KCl 75 mM, EDTA 1 mM, P-20 al 0,05 %, DTT 5 mM.

35 La inhibición de SHP2 por parte de los compuestos de la invención (concentraciones que variaban de 0,003 - 100 μM) se controló utilizando un ensayo en el que se incubaba 0,5 nM de SHP2 con 0,5 μM de péptido IRS1<sub>pY1172</sub>(dPEG8)pY1222 (secuencia: H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amida) (SEQ ID NO: 1). Después de 30-60 minutos de incubación a 25 °C, se añadió el sustrato sustituto DiFMUP (Invitrogen, n.º de cat. D6567) a la reacción y se incubó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 5 μl de una disolución 160 μM de bpV(Phen) (Enzo Life Sciences n.º de cat. ALX-270-204). La señal de fluorescencia se controló utilizando un lector de microplacas (Envision, Perki-Elmer) que utilizaba longitudes de onda de excitación y emisión de 340 nm y 450 nm, respectivamente. Las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor se analizaron utilizando un ajuste a la curva de regresión de CI<sub>50</sub> normalizada con normalización basada en el control. Los resultados de CI<sub>50</sub> para los compuestos de la invención se muestran en los ejemplos y las tablas 1-7, anteriores.

#### Ensayo celular de p-ERK

50 Ensayo celular de p-ERK utilizando el kit de fosfo-ERK 1/2 AlphaScreen® SureFire™ (PerkinElmer): se cultivaron células KYSE-520 (30 000 células/pocillo) en cultivo en una placa de 96 pocillos durante una noche y se trataron con inhibidores de Shp2 en concentraciones de 20, 6,6, 2,2, 0,74, 0,24, 0,08, 0,027 μM durante 2 h a 37 °C. Las incubaciones se terminaron mediante la adición de 30 μL de tampón de lisis (PerkinElmer) suministrado con el kit de ensayo de cinasa regulada por señal extracelular fosforilada (pERK) SureFire (PerkinElmer). Las muestras se procesaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal de fluorescencia de pERK se midió por duplicado utilizando un lector de múltiples marcadores 2101 (Perkin Elmer Envision). El porcentaje de inhibición se normalizó mediante la señal de ERK total y se comparó con el control de vehículo DMSO.

#### Ensayo de formación de colonias y ensayo de proliferación celular

60 Se sembraron células KYSE-520 (1500 células/pocillo) en placas de 24 pocillos en 300 μL de medio (RPMI-1640 que contenía FBS al 10%, Lonza). Para el tratamiento con fármaco, se añadieron compuestos de la invención en diversas concentraciones (20, 10, 5, 2,5, 1,25 μM) 24 horas y 5 días después de la siembra en placa de las células. El día 11, las colonias se tiñeron con violeta de genciana al 0,2% (MP Biomedicals) y posteriormente se disolvieron en ácido acético al

## ES 2 810 852 T3

20% para su cuantificación utilizando un lector Spectramax (Thermo Scientific). En el ensayo de proliferación celular, se sembraron células (1500 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en 100  $\mu$ L de medio (RPMI-1640 que contenía FBS al 10%, Lonza). El día 6, se añadieron 50  $\mu$ L de reactivo Celltiter-Glo (Promega), y se determinó la señal luminiscente de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Promega).

## LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG  
Chen, Zhuoliang  
5 Fortanet, Jorge Garcia  
Karki, Rajesh  
LaMarche, Matthew J  
Majumdar, Dyuti  
Perez, Lawrence Blas  
10 Sendzik, Martin  
Smith, Troy Douglas  
Yang, Fan  
Yu, Bing

15 <120> COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA ACTIVIDAD DE SHP2

<130> PAT057289-WO-PCT

<160> 1

20 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1  
<211> 21  
25 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
30 <223> péptido bifosforilado derivado de sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> TIROSINA FOSFORILADA

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> dPEG8

40 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> TIROSINA FOSFORILADA

45 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> LISINA AMIDADA

50 <400> 1

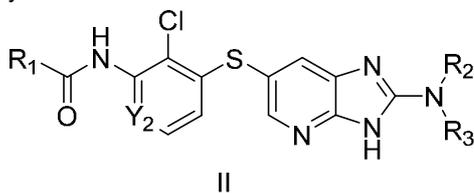
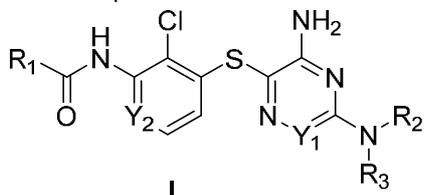
ES 2 810 852 T3

Leu Asn Tyr Ile Asp Leu Asp Leu Val Xaa Leu Ser Thr Tyr Ala Ser  
1                    5                    10                    15

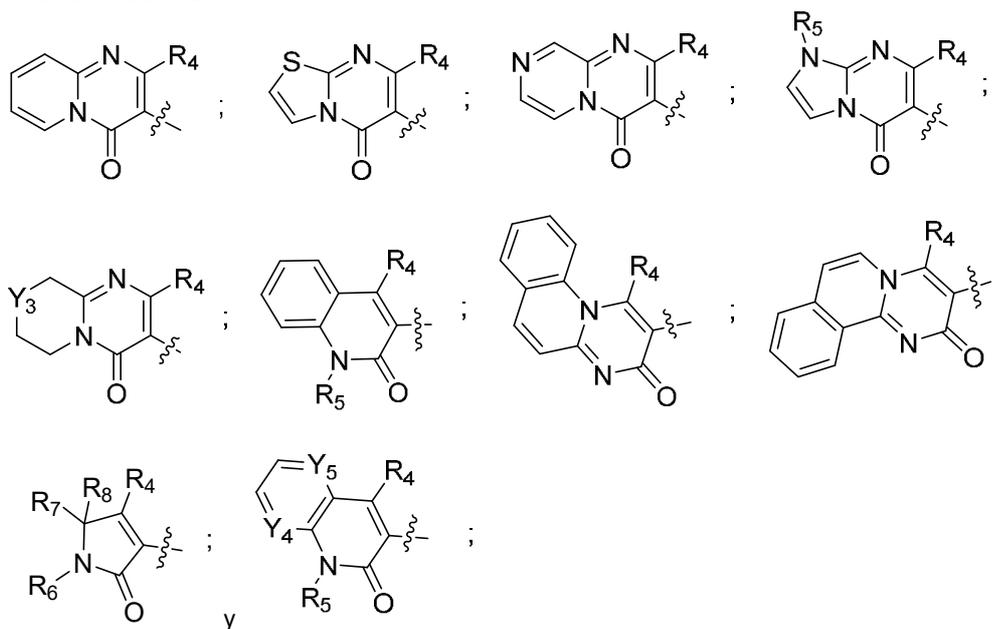
Ile Asn Phe Gln Lys  
20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de fórmula I y II:



5 en el que:  
R1 se selecciona de:

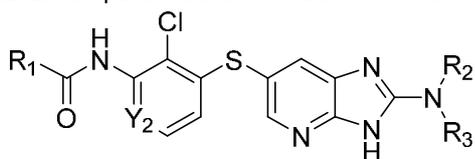


10 R2 y R3 junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto R2 como R3 forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo;

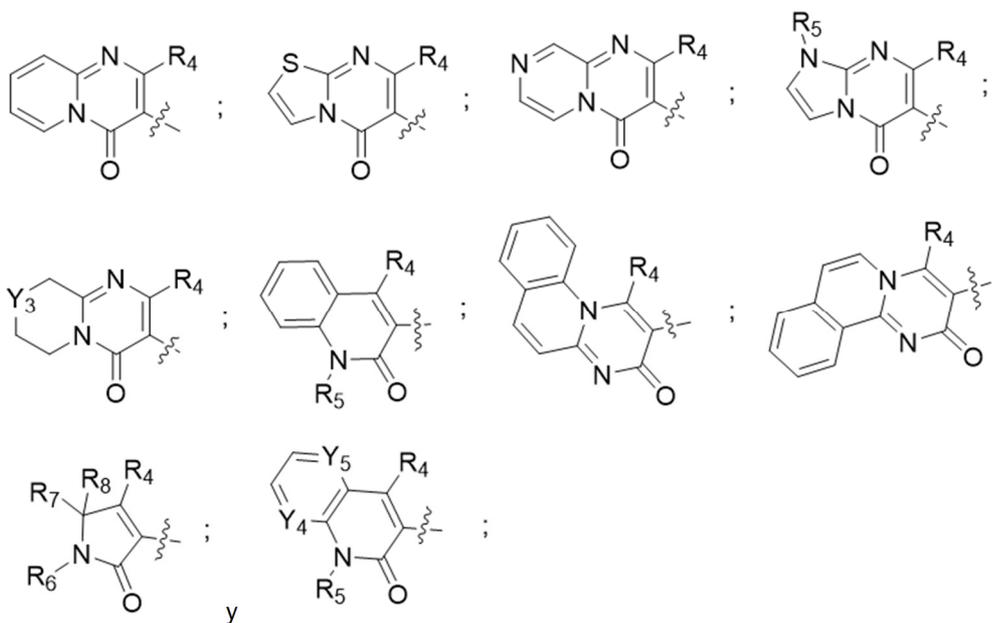
15 R4 se selecciona de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y OC(O)(alquilo C<sub>1-3</sub>);  
R5 se selecciona de H y metilo;  
R6 se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo;  
R7 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo;  
R8 se selecciona de hidrógeno y metilo;

20 Y1 se selecciona de N y CH;  
Y2 se selecciona de N y CH;  
Y3 se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>;  
Y4 se selecciona de N y CH;  
Y5 se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II:

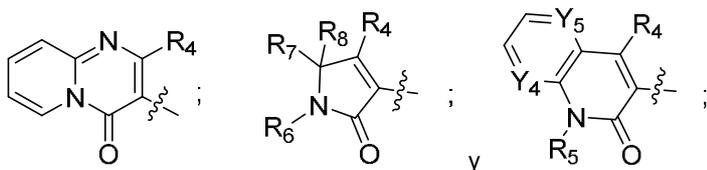


en el que:  
R1 se selecciona de:



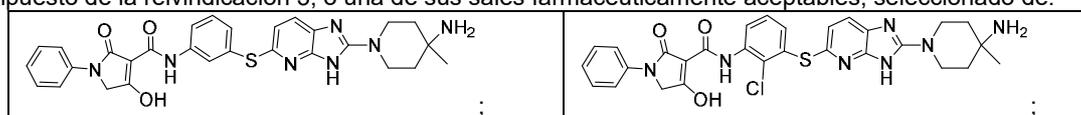
- 5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo;
- 10 R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo;  
 R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo;  
 R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo;  
 Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CH;  
 15 Y<sub>2</sub> se selecciona de N y CH;  
 Y<sub>3</sub> se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>;  
 Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH;  
 Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

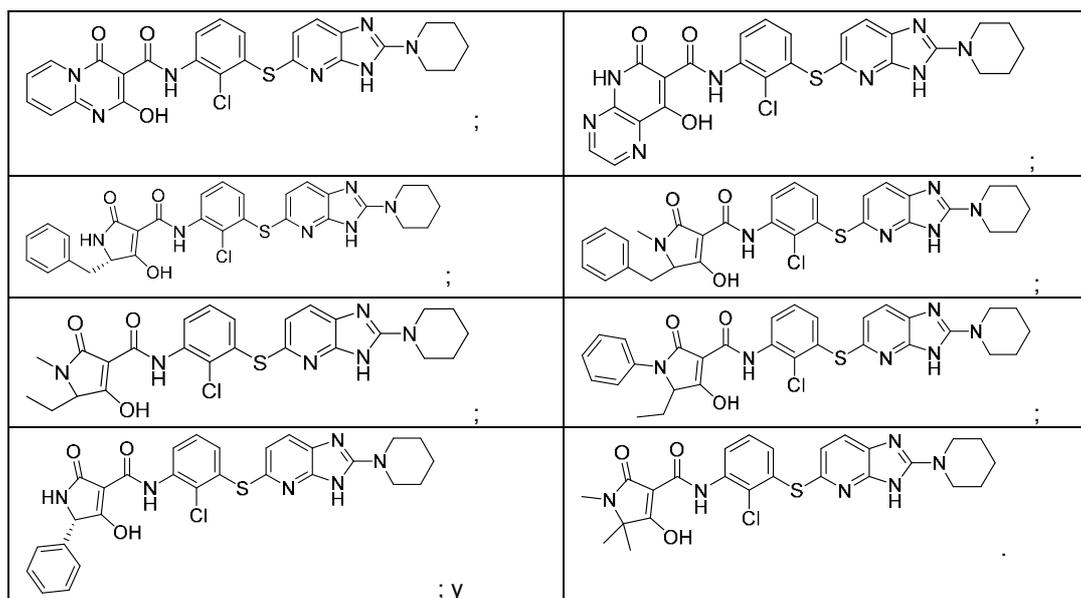
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:  
 R<sub>1</sub> se selecciona de:



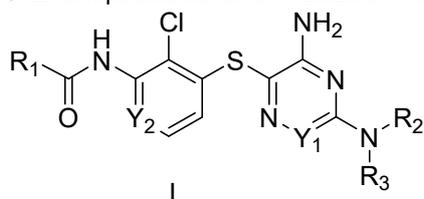
- 25 R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo;  
 R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo;  
 R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo;  
 Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH; e  
 Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH.

- 30 4. El compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado de:



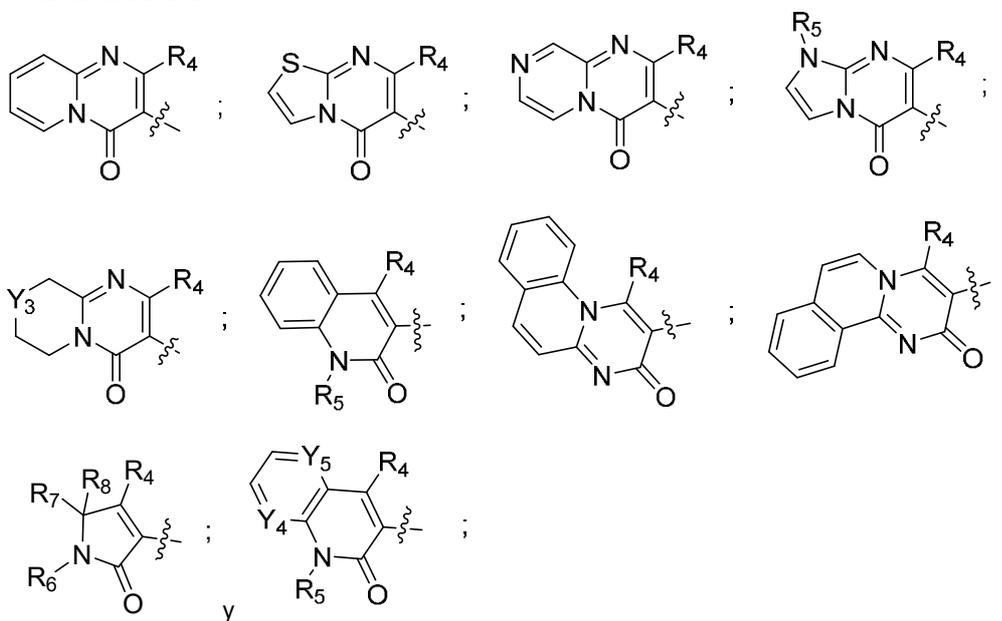


5. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula I:



en el que:

5 R<sub>1</sub> se selecciona de:



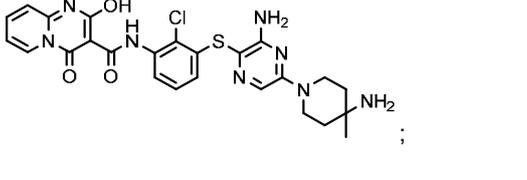
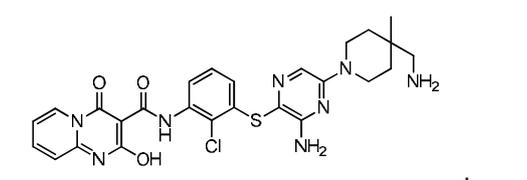
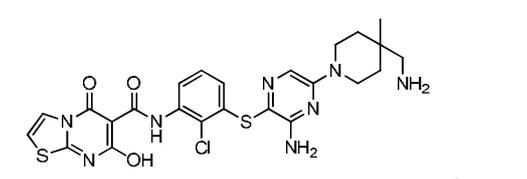
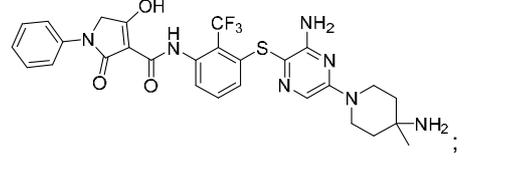
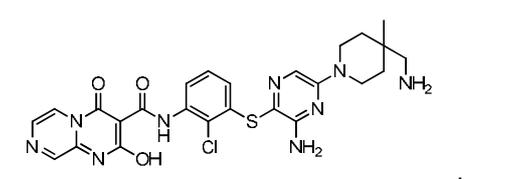
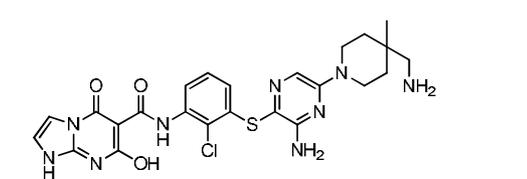
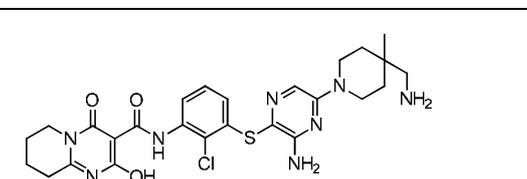
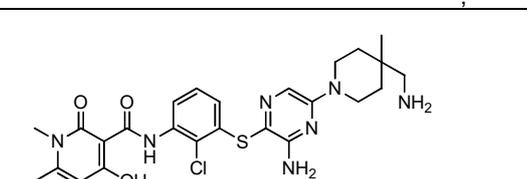
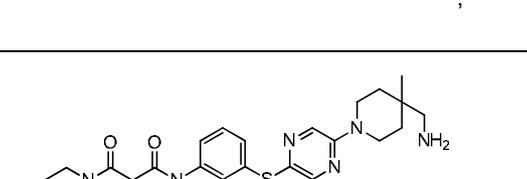
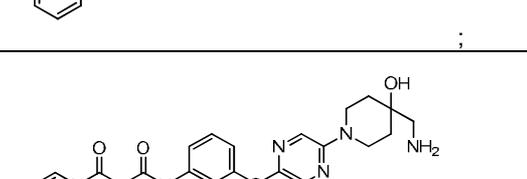
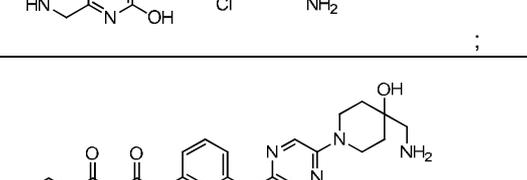
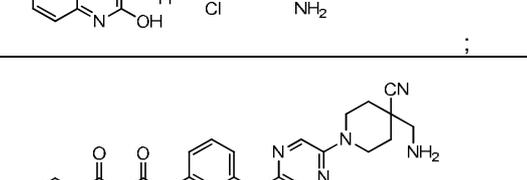
10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno al que están enlazados tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> forman un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo y pirrolidinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo o piperidinilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de amino, metilo, etilo, amino-metilo, metil-amino, hidroxilo, ciano, fluoro-metilo, fluoro y (((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)metilo;

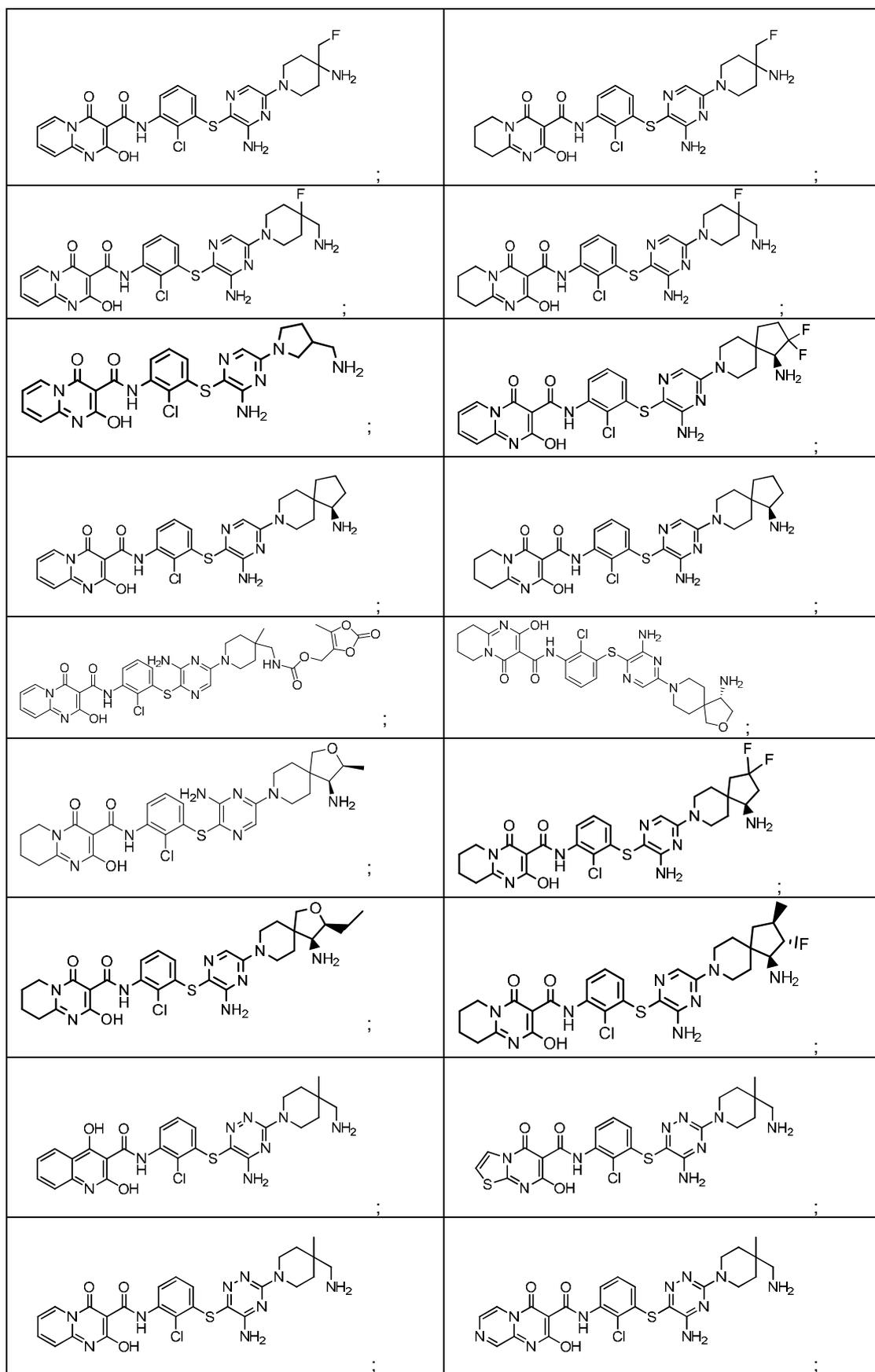
R<sub>4</sub> se selecciona de hidroxilo;

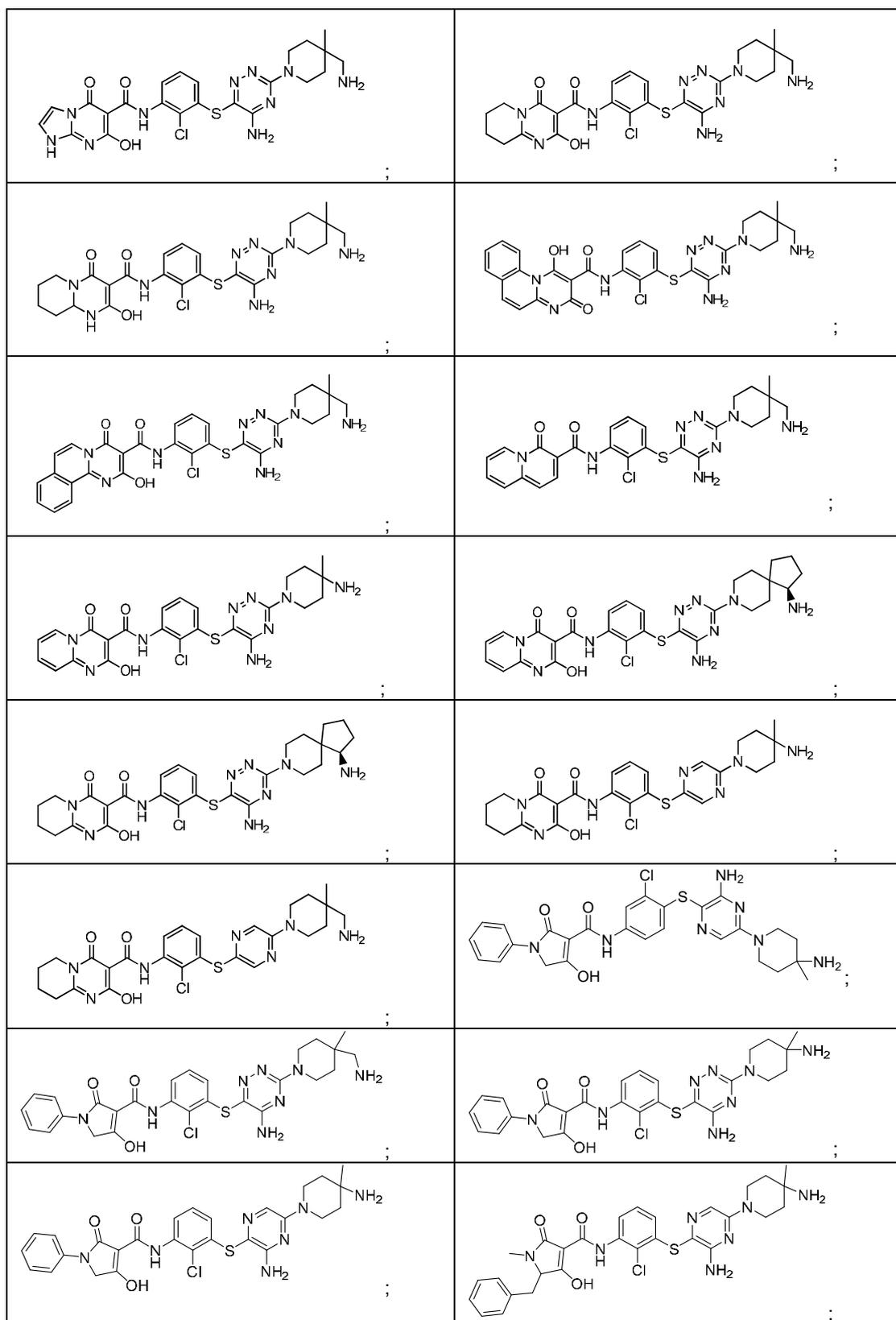
15 R<sub>5</sub> se selecciona de H y metilo;

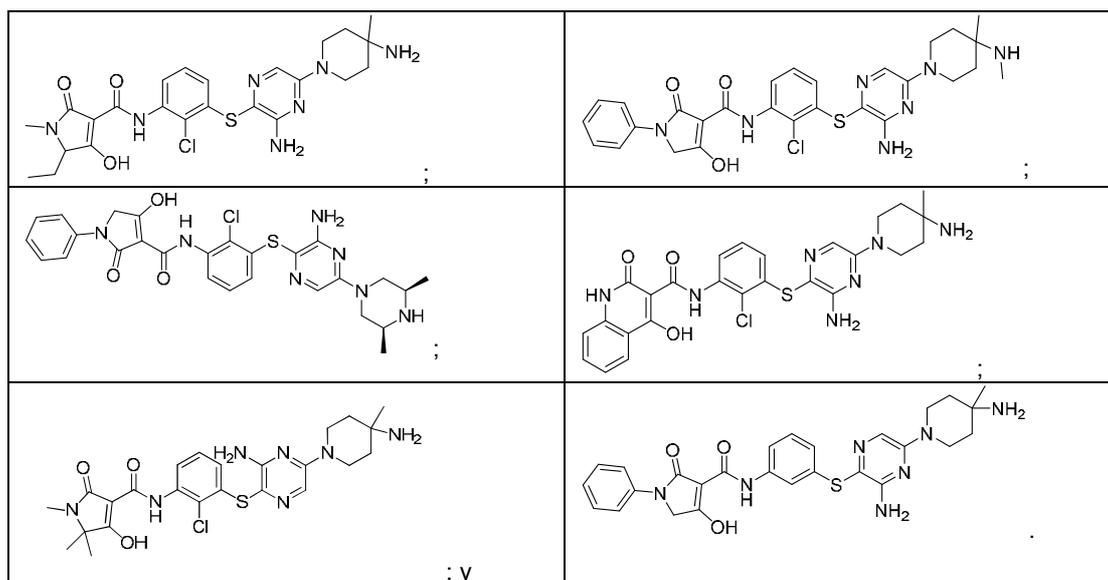
- R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo y fenilo;  
 R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo;  
 Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CH;  
 Y<sub>2</sub> se selecciona de N y CH;  
 Y<sub>3</sub> se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>;  
 Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH;  
 Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado de:

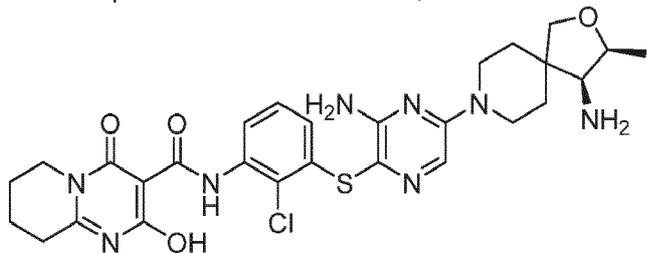
	
	
	
	
	
	







7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es:



- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.
- 10 10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho uso es en el tratamiento profiláctico o terapéutico del síndrome de Noonan, síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, neuroblastoma, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, linfoma de células grandes anaplásico y glioblastoma.
- 15 11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación simultánea o secuencial con un agente terapéutico antineoplásico.