

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 043**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517	(2006.01)	C07D 491/22	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
A61K 31/527	(2006.01)	C07D 491/147	(2006.01)
C07D 239/70	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/052	(2006.01)		
C07D 491/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09730921 .5**

96 Fecha de presentación: **06.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2278973**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2011**

54

Título: **AMINOPIRIDINAS/PIRIMIDINAS ESPIROCÍCLICAS Y GEM-DISUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DEL CICLO CELULAR.**

30

Prioridad:
07.04.2008 US 123279

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

73

Titular/es:
**Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72

Inventor/es:
**CONNORS, Richard, V.;
DAI, Kang;
EKSTEROWICZ, John;
FAN, Pingchen;
FISHER, Benjamin;
FU, Jiasheng;
LI, Kexue;
LI, Zhihong;
MCGEE, Lawrence, R.;
SHARMA, Rajiv y
WANG, Xiaodong**

74

Agente: **Miltenyi, Peter**

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).

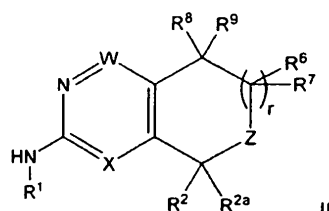
ES 2 372 043 T3

DESCRIPCIÓN

Aminopiridinas/pirimidinas espirocíclicas y gem-disustituidas como inhibidores del ciclo celular

Esta invención se encuentra en el campo de agentes farmacéuticos y específicamente se refiere a compuestos, composiciones, usos y compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer.

- 5 Las cinasas dependientes de ciclina (las Cdk) son una familia de proteína serina/treonina cinasas que desempeñan funciones celulares importantes. Las ciclinas son las subunidades reguladoras que activan las Cdk catalíticas. Cdk1/Ciclina B1, Cdk2/Ciclina A, Cdk2/Ciclina E, Cdk4/Ciclina D, Cdk6/Ciclina D son reguladores críticos de la progresión del ciclo celular. Las Cdk regulan también la transcripción, la reparación del ADN, diferenciación, senescencia y apoptosis (Morgan D.O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 1997: 13:261-291).
- 10 Se desarrollaron inhibidores de molécula pequeña de las Cdk para tratar el cáncer (de Career G *et al.*, Curr Med Chem. 2007; 14:969-85). Una gran cantidad de evidencia genética apoya que las Cdk desempeñan papeles críticos en el desarrollo de la mayoría de cánceres humanos (Malumbres M. *et al.*, Nature Rev Cancer, 2001; 1: 222-231). Alteraciones genéticas en las Cdk, sus sustratos o reguladores han demostrado estar asociadas con cáncer humano. Inhibidores de proteína endógenos de las Cdk que incluyen p16, p21 y p27 inhiben la actividad de las Cdk y su sobreexpresión da como resultado la detención del ciclo celular e inhibición del crecimiento tumoral en modelos preclínicos (Kamb A., Curr. Top. Microbiol. Immunol, 1998; 227: 139-148).
- 15 También pueden usarse los inhibidores de molécula pequeña de las Cdk para tratar una variedad de otras enfermedades que resultan de la proliferación celular aberrante, que incluyen trastornos cardiovasculares, enfermedades renales, ciertas enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias. Se han asociado las rutas reguladoras de proliferación celular que incluyen genes implicados en el punto de control de la fase S y G1 del ciclo celular (p53, pRb, p15, p16, y ciclinas A, D, E, Cdk 2 y Cdk4) con la progresión de placas, estenosis y reestenosis tras angioplastia. Se demostró que la sobreexpresión de la proteína inhibidora de Cdk p21 inhibe la proliferación de músculo liso vascular e hiperplasia de la capa íntima tras angioplastia (Chang M.W. *et al.*, J. Clin. Invest., 1995; 96:2260; Yang Z-Y. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (Estados Unidos) 1996; 93: 9905). Se demostró que un inhibidor de Cdk2 de molécula pequeña CVT-313 (Ki = 95 nM) provocaba una inhibición no significativa de formación de la capa neointima en modelos animales (Brooks E.E. *et al.*, J. Biol. Chem. 1997; 272: 29207-29211). Se ha asociado la desregulación del ciclo celular con enfermedades renales poliquísticas, que se caracterizan por el crecimiento de quistes llenos de fluido en los túbulos renales. El tratamiento con inhibidores de molécula pequeña de las Cdk proporcionaron la detención eficaz de la enfermedad quística en modelos de ratón (Bukanov N. O., *et al.*, Nature, 2006; 444: 949-952). La infección mediante una variedad de agentes infecciosos, que incluyen hongos, parásitos protozoarios tales como *Plasmodium falciparum*, y virus de ADN y ARN, puede tratarse con inhibidores de Cdk. Se ha demostrado que las Cdk se requieren para la replicación del virus de herpes simple (VHS) (Schang L.M. *et al.*, J. Virol. 1998; 72: 5626). Las Cdk son proteínas esenciales en levaduras. La hiperplasia de tejido sinovial desempeña papeles importantes en el desarrollo de artritis reumatoide; la inhibición de proliferación del tejido sinovial puede suprimir inflamación y prevenir la destrucción de la articulación. Se ha demostrado que la sobreexpresión de la proteína inhibidora de Cdk p16 inhibió el crecimiento de fibroblastos sinoviales (Taniguchi K. *et al.*, Nat. Med. 1999; 5: 760-767) y se inhibió sustancialmente la hinchazón de la articulación en modelos animales de artritis.
- 20 También pueden usarse inhibidores selectivos de algunas Cdk para proteger células no transformadas normales inhibiendo fases específicas de la progresión del ciclo celular (Chen *et al.* J. Natl. Cancer Institute, 2000; 92: 1999-2008). El pretratamiento con un inhibidor de Cdk selectivo antes del uso de un agente citotóxico que inhiba una fase diferente del ciclo celular puede reducir los efectos secundarios asociados con la quimioterapia citotóxica y posiblemente aumentar el periodo terapéutico. Se ha demostrado que la inducción de inhibidores de proteína celular de las Cdk (p16, p27 y p21) conferían fuerte resistencia a la citotoxicidad mediada por paclitaxel o cisplatino en las células sensibles al inhibidor pero no en las células no sensibles al inhibidor (Schmidt, M, Oncogene, 2001 20:6164-71).
- 25 El documento WO-A-0138315 da a conocer 2-arilamino-quinazolininas específicas que son inhibidores potentes de cinasas dependientes de ciclina (cdk). El documento WO-A-02076396 da a conocer compuestos que son útiles como inhibidores de cinasa para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Bathini Y *et al.* dan a conocer inhibidores de 2-aminoquinazolina de cinasas dependientes de ciclina en BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, n.º 17, 1 septiembre de 2005 (1/09/2005), páginas 3881-3885. Vanderwel *et al.* dan a conocer pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas como inhibidores específicos de la cinasa dependiente de ciclina 4 en el JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY [en línea] vol. 48, 3 de febrero de 2005 (03/02/2005), páginas 2371-2387.
- 30 Una clase de compuestos útiles en el tratamiento de cáncer se define mediante las siguientes fórmulas I o II



A¹ y A² junto con los átomos de carbono de anillo a los que están unidos se combinan para formar benceno, ciclopentadieno, piridina, piridona, pirimidina, pirazina, piridazina, 2H-pirano, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol o tiadiazol cualquiera de los cuales puede estar saturado parcialmente de manera opcional, y cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos Rⁿ como lo permita la valencia;

Z está ausente, -O-, -S(O)_n- o -NHR³-;

Y es alquilo, alquenido, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterociclo, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia; y

15 R^2 y R^{2a} son cada uno independientemente alquilo o alquenilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido de manera opcional con uno o más R^x como lo permita la valencia;

A

$$M \text{ es } -CR^dR^e-, -O-, -S(O)_n-, \text{ o } -NR^3-;$$

R^b, R^c, R^d y R^e son cada uno independientemente H o R^x, o de manera alternativa R^b y R^d en átomos del anillo de carbono adyacentes pueden combinarse de manera opcional para formar un doble enlace como lo permita la valencia, y R^d y R^e en átomos del anillo de carbono adyacentes pueden combinarse de manera opcional para formar un doble enlace como lo permita la valencia;

R^3 y R^4 en cada aparición son independientemente

(i) hidrógeno o

(ii) alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los

cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

5 R^{3*} y R^{4*} en cada aparición son independientemente

(i) hidrógeno o

(ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

10 o R^{3*} y R^{4*} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

R^5 y R^{5*} en cada aparición es

(i) hidrógeno o

15 (ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente H o R^x , o de manera alternativa

(i) R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos pueden combinarse para formar $=O$, $=S$ o $=NR^3$, como lo permita la valencia;

20 (ii) R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos pueden combinarse para formar $=O$, $=S$ o $=NR^3$, como lo permita la valencia;

(iii) dos grupos R^6 en átomos de carbono de anillo adyacentes pueden combinarse para formar un doble enlace como lo permita la valencia;

25 (iv) R^6 y R^8 en átomos de carbono de anillo adyacentes pueden combinarse para formar un doble enlace como lo permita la valencia;

30 R^x en cada aparición es independientemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, $-(alquilenom-OR^5)$, $-(alquilenom-S(O)_nR^5)$, $-(alquilenom-NR^3R^4)$, $-(alquilenom-C(=O)R^5)$, $-(alquilenom-C(=S)R^5)$, $-(alquilenom-C(=O)OR^5)$, $-(alquilenom-OC(=O)R^5)$, $-(alquilenom-C(=S)OR^5)$, $-(alquilenom-C(=O)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-C(=S)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=O)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=S)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=O)R^5)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=S)R^5)$, $-(alquilenom-OC(=O)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-OC(=S)NR^3R^4)$, $-(alquilenom-SO_2NR^3R^4)$, $-(alquilenom-N(R^3)SO_2R^5)$, $-(alquilenom-N(R^3)SO_2NR^3R^4)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=O)OR^5)$, $-(alquilenom-N(R^3)C(=S)OR^5)$ o $-(alquilenom-N(R^3)SO_2R^5)$;

35 en el que dichos grupos alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar sustituidos independientemente de manera adicional con uno o más $-(alquilenom-OR^{5*})$, $-(alquilenom-S(O)_nR^{5*})$, $-(alquilenom-NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-C(=O)R^{5*})$, $-(alquilenom-C(=S)R^{5*})$, $-(alquilenom-C(=O)OR^{5*})$, $-(alquilenom-OC(=O)R^{5*})$, $-(alquilenom-C(=S)OR^{5*})$, $-(alquilenom-C(=O)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-C(=S)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=O)R^{5*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=S)R^{5*})$, $-(alquilenom-OC(=O)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-OC(=S)NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-SO_2NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})SO_2R^{5*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*})$, $-(alquilenom-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*})$ o $-(alquilenom-N(R^{3*})SO_2R^{5*})$;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

p y q son independientemente 0, 1 ó 2;

45 r es 1, 2 ó 3 cuando Z está ausente, o es 0, 1 ó 2 cuando Z está presente;

en el que los radicales alquilo, alquilenilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos de manera opcional con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo;

en el que alcoxilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

en el que arilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino C₁₋₆, y en el que fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente arilbenzodioxolilo;

5 en el que el heterociclo puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, oxo, alcoxilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

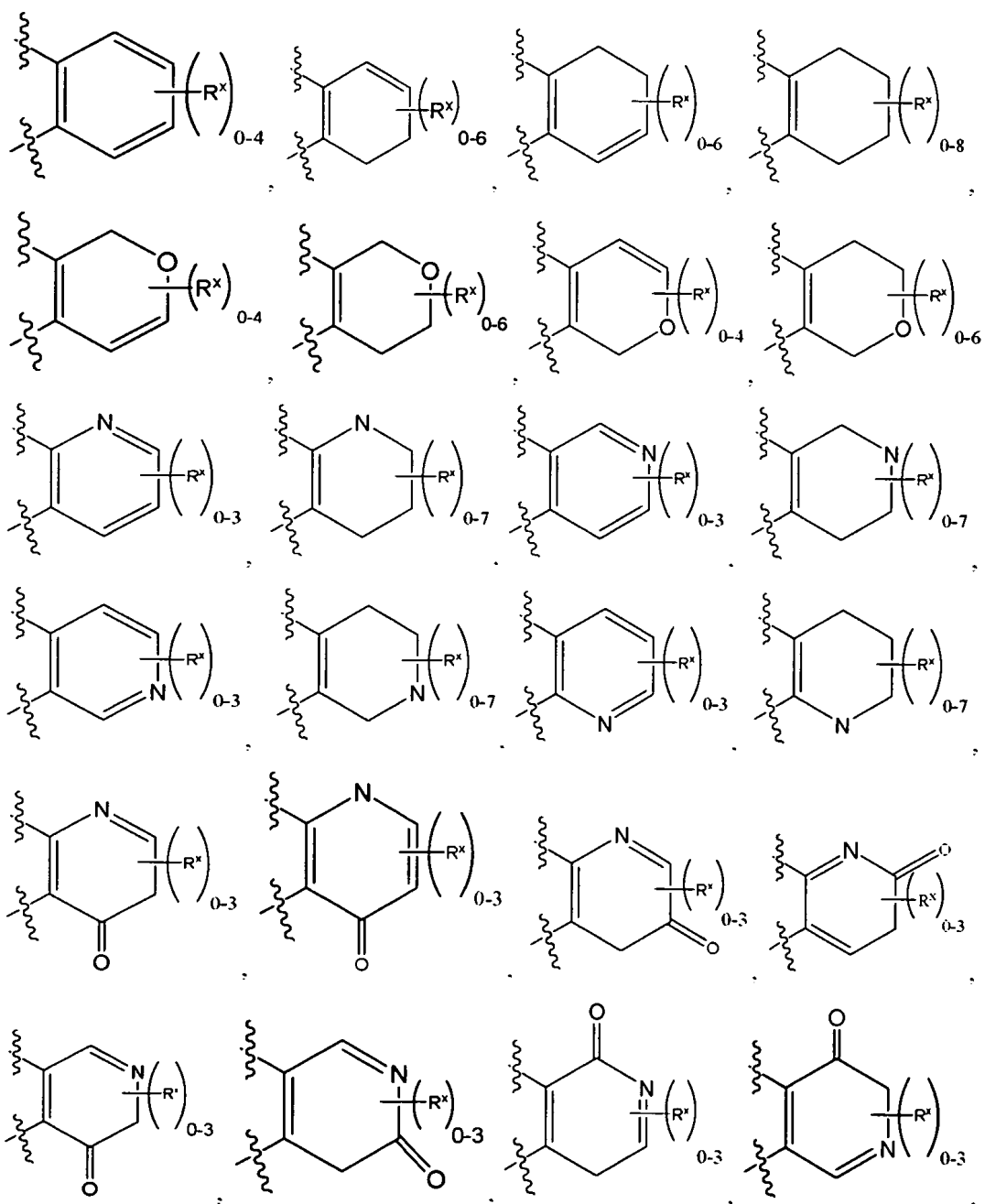
en el que el arilo en arilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo; y

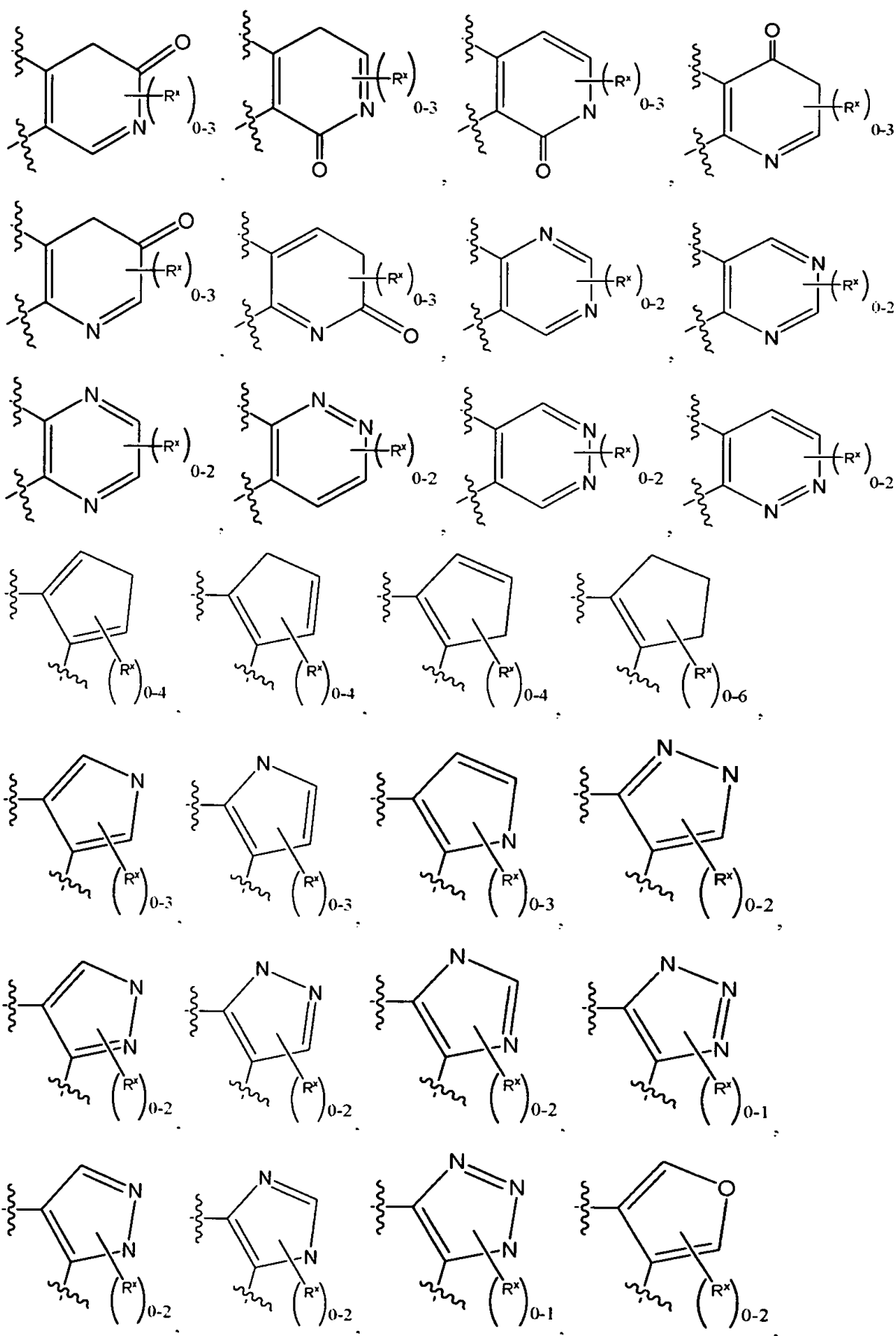
10 en el que el cicloalquilo en cicloalquilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

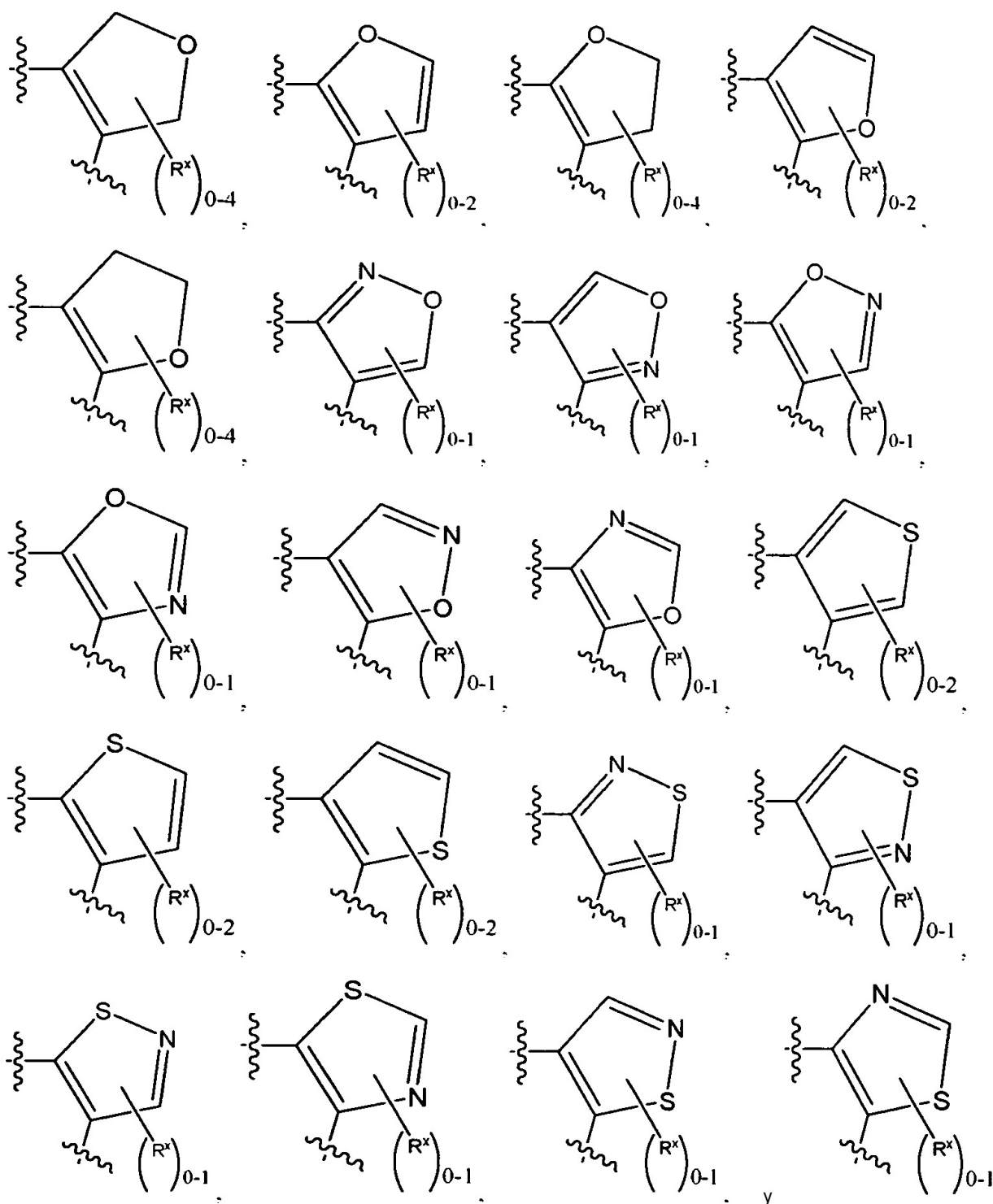
Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de la cinasa dependiente de ciclina Cdk4, que es como decir que inhiben Cdk4 con mayor potencia que inhiben tirosina cinasas y otras serina-treonina cinasas incluyendo otras cinasas dependientes de ciclina tales como Cdk1. La Cdk6 es estructural y funcionalmente similar a la Cdk4. Los compuestos de la presente invención también inhiben la Cdk6 a concentraciones similares a aquéllas para 15 inhibir la Cdk4. Realizaciones preferidas de la presente invención son compuestos de fórmula 1 que inhiben la Cdk4 al menos aproximadamente 100 veces más potentemente que lo que inhiben la Cdk1.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo leucemia y cáncer sólido de pulmón, mama, próstata y piel tal como melanoma, y otras enfermedades con proliferación celular anómala que incluye pero no se limita a psoriasis, VHS, VIH, reestenosis y aterosclerosis.

20 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que A¹ y A² junto con los átomos de anillo a los que están unidos se combinan para formar

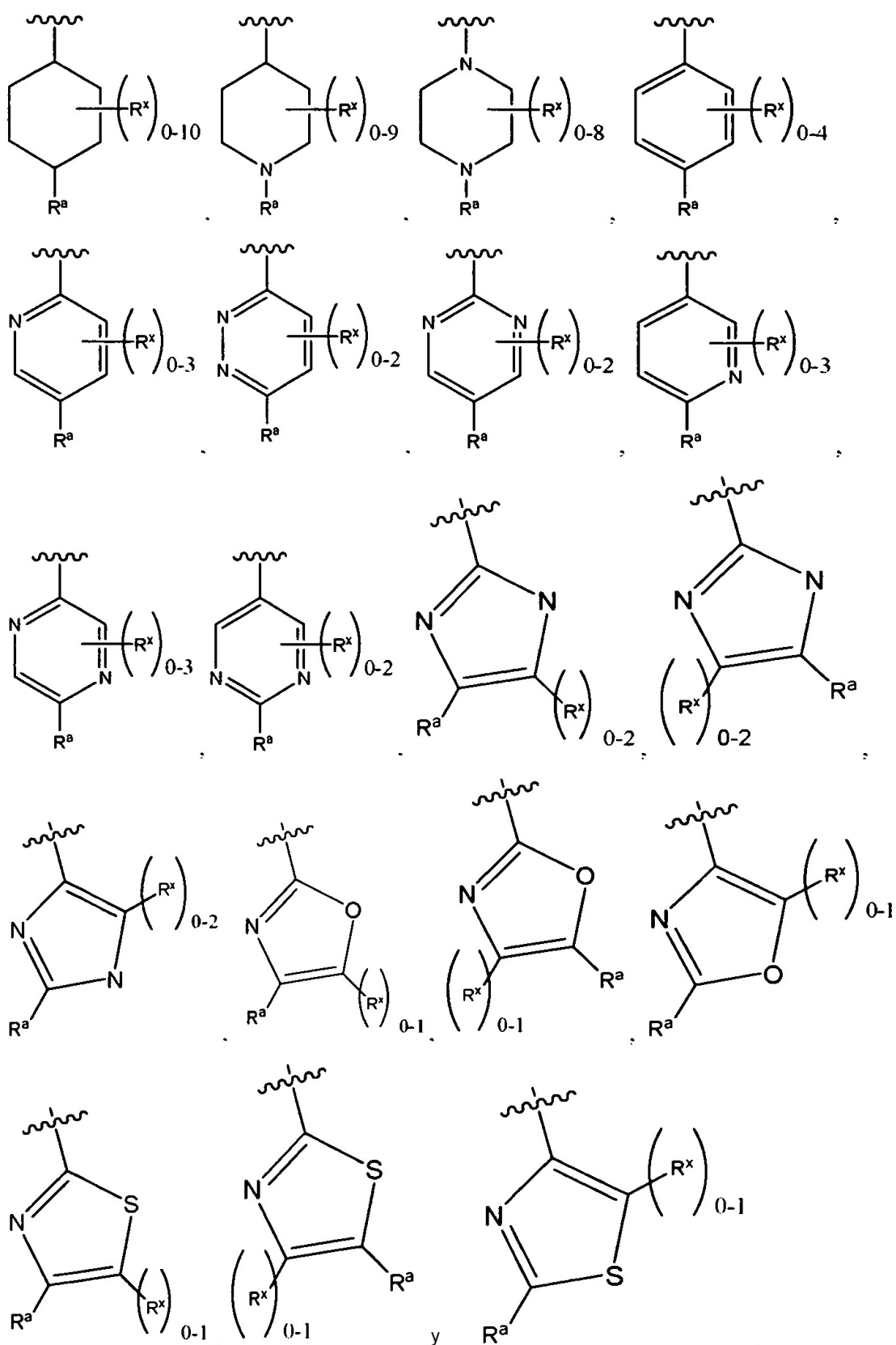




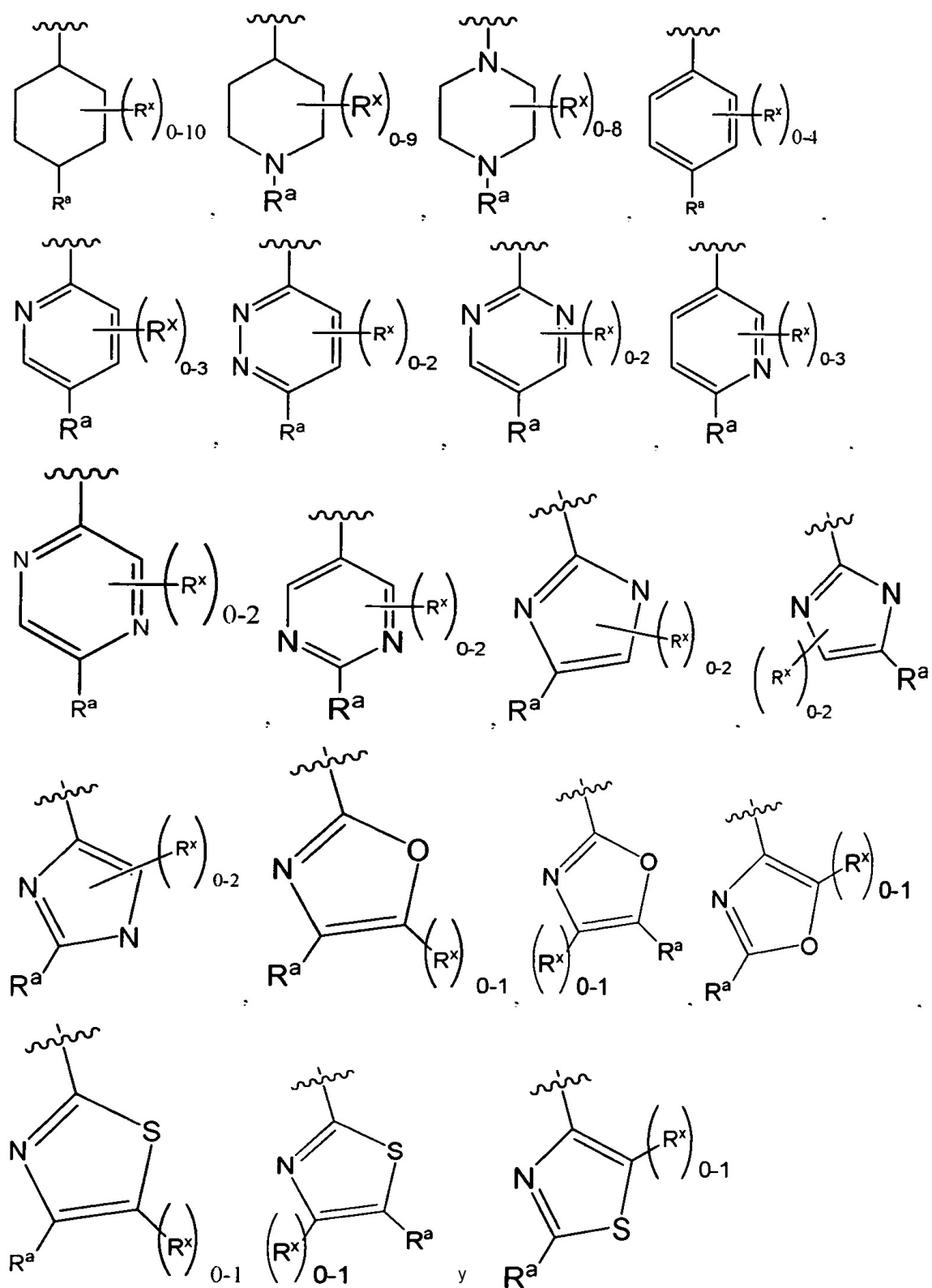


Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo. Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

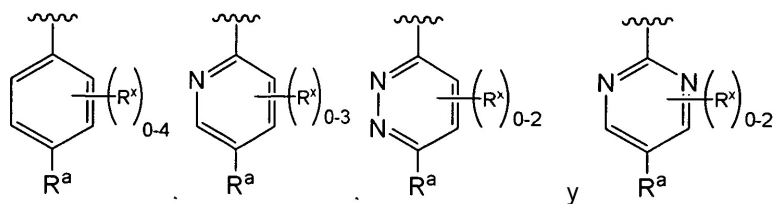
Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen adicionalmente compuestos en los que R^1 se selecciona de



Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen adicionalmente compuestos en los que R^1 se selecciona de

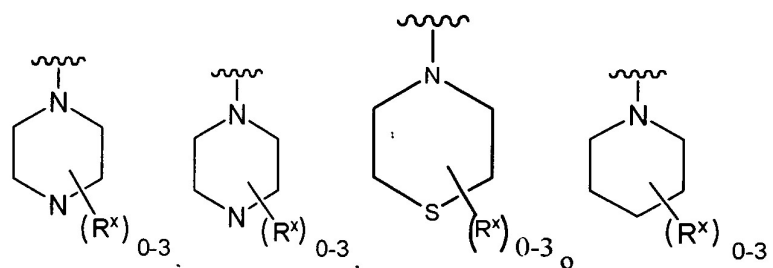


Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen adicionalmente compuestos en los que R^1 se selecciona de

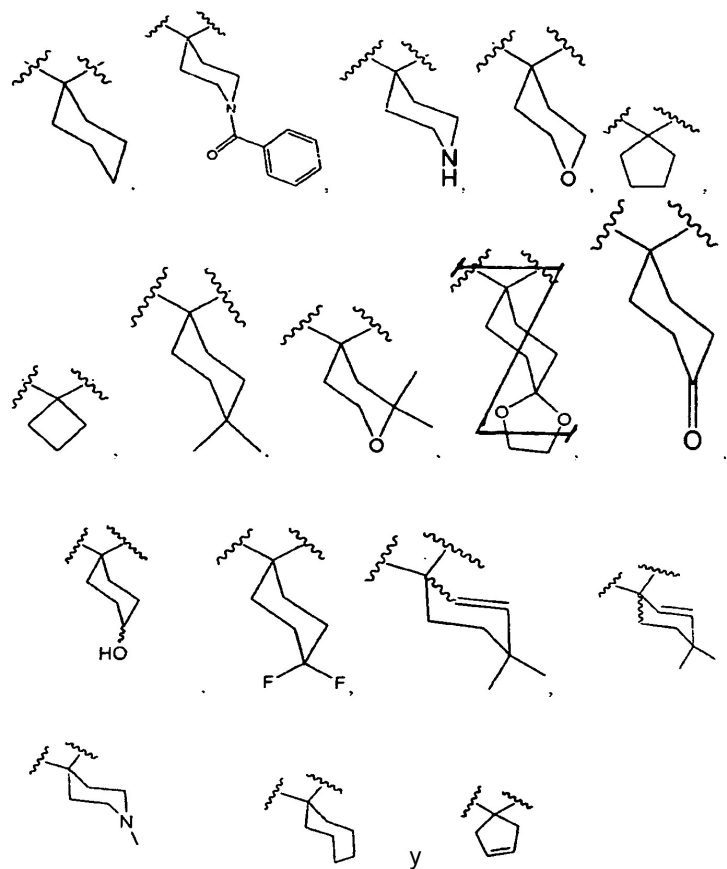


Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen adicionalmente compuestos en los que R^a se selecciona de

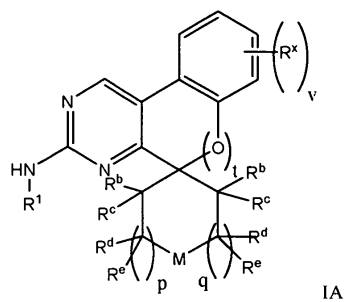
- 5 (a) $-OR^5$ o $-S(O)_nR^5$ en los que R^5 es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^{5*}$ o $-NR^3R^{4*}$;
- (b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^{5*}$ o $-NR^3R^{4*}$;
- o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar



- 10 Los compuestos preferidos dentro del alcance de las fórmulas I y II incluyen adicionalmente compuestos en los que R^2 y R^{2a} junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos se combinan para formar un sistema de anillo espirocondensado seleccionado de



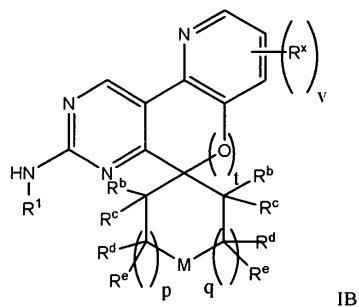
Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos de la siguiente fórmula 1A



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2, 3 ó 4.

- 5 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IA incluyen compuestos que tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos Y, R¹, R^a y/o R²/R^{2a} enumerados anteriormente de manera previa.

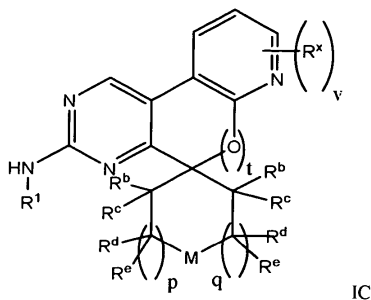
Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula IB



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IB incluyen compuestos que tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos Y , R^1 , R^a y/o R^2/R^{2a} enumerados anteriormente de manera previa. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IB incluyen compuestos en los que v es 0, 1, 2 ó 3.

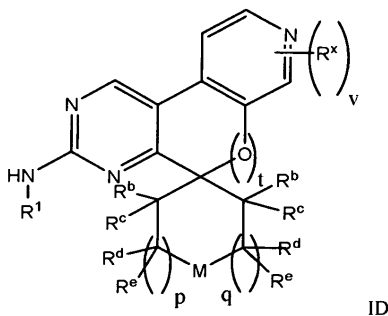
5 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula IC



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IC incluyen compuestos que tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos Y , R^1 , R^a y/o R^2/R^{2a} enumerados anteriormente de manera previa. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IC incluyen compuestos en los que v es 0, 1, 2 ó 3.

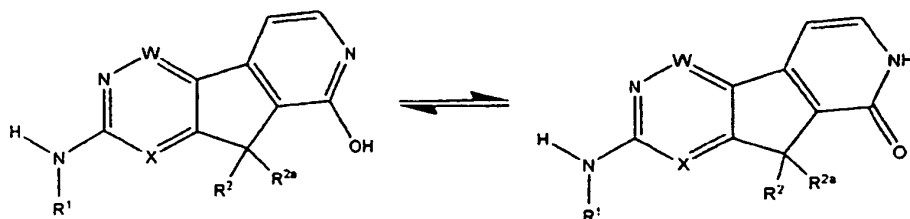
10 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula ID



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula ID incluyen compuestos que tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos Y , R^1 , R^a y/o R^2/R^{2a} enumerados anteriormente de manera previa. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula ID incluyen compuestos en los que v es 0, 1, 2 ó 3.

Ciertos compuestos dentro del alcance de la presente invención existen como tautómeros de ceto-enol. Por ejemplo compuestos tales como los siguientes:



La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos o estados que consisten en proliferación celular anómala, tal como cáncer, aterosclerosis, estenosis vascular posquirúrgica, reestenosis y endometriosis; infecciones, incluyendo infecciones virales tales como virus de ADN como herpes y virus de ARN como VIH e infecciones fúngicas; enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis, inflamación como artritis reumatoide, lupus, diabetes tipo 1, nefropatía diabética, esclerosis múltiple y glomerulonefritis, rechazo de trasplante de órgano, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped, en un mamífero, que incluye al ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto

de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o estado.

Esta invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmulas I y II que son útiles para el tratamiento de proliferación celular anómala tal como cáncer. La invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular anómala como trastornos mieloides, trastornos linfoides, tricoleucocitos en la enfermedad de Hodgkin, leucemia, tipos de cáncer de mama, pulmón, colon, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, esófago, estómago, piel, hueso, páncreas, tiroides, conductos biliares, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorrectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y carcinoma de riñón, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto con uno o más de los trastornos anteriores.

También es una realización de esta invención un compuesto para su uso en el tratamiento de sujetos con enfermedades provocadas por proliferación celular de músculo liso vascular. El uso médico comprende administrar a un sujeto con tal trastorno una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto padece gota que comprende administrar a dicho sujeto que necesita tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para tratar el estado.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con enfermedad renal, como enfermedad renal poliquística, que comprende administrar a dicho sujeto que necesita tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para tratar el estado.

Definiciones

Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales tipos de cáncer incluyen carcinoma espinocelular, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer cervical, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cuello y cabeza. Los términos “tratar”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

El término “tratamiento” incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien previniendo el inicio de los trastornos en conjunto o bien retrasando el inicio de una estadio evidente preclínicamente de trastornos en individuos).

La frase “terapéuticamente eficaz” pretende calificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de la mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular rápidamente proliferante asociado con la neoplasia o efectúan una regresión de la neoplasia.

El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Cuando se use el término “alquilo”, o bien sólo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Incluso más preferidos son los radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalentes que forman puentes tales como metilenilo y etilenilo. La expresión “alquilo inferior sustituido con R²” no incluye un resto acetal.

El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo más preferidos son radicales “alquenilo

inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alqueno inferior más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alqueno" y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquino" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquino más preferidos son radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquino inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

Los radicales alquilo, alquilenilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos de manera opcional con uno o más grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y similares.

El término "halo" significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo como se define anteriormente. Se abarcan específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo que incluyen perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por dar un ejemplo, puede tener o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo" significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "hidroxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Incluso más preferidos son los radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alcoxilo" abarca radicales que contienen oxilo lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Incluso más preferidos son los radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Incluso más preferidos son los radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos pudiendo estar unidos tales anillos entre sí de una manera fusionada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo, alquilamino inferior y similares. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente arilbenzodioxilo.

El término "heterociclilo" (o "heterociclo") abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos, parcialmente saturados y saturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen -O-O-, -O-S- o partes -S-S-. Dicho grupo "heterociclilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior y similares.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilos parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo, dihidrotiazolilo y similares.

Los ejemplos particulares de heterociclilo saturado y parcialmente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo,

piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

El término heterociclilo, (o heterociclo) abarca también radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado insaturado, parcialmente insaturado y saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

El término "heteroarilo" indica sistemas de anillo de arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, en los que el/los átomo(s) de nitrógeno y azufre del anillo están de manera opcional oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno están de manera opcional cuaternizados. Los ejemplos incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "sulfonilo", ya se use solo o vinculado a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes -SO₂-.

Los términos "sulfanilo," "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, que forma una sulfonamida (-SO₂NH₂).

El término "alquilaminosulfonilo" incluye "N-alquilaminosulfonilo" en el que los radicales sulfanilo están independientemente sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilaminosulfonilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican -CO₂H.

El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)-.

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula -C(=O)NH₂.

Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Más preferidos son "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilo inferior tal como se describen anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y un radical arilo.

Los términos "heterociclilalquilenilo" y "heterociclilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con heterocíclico. Radicales heterociclilalquilo más preferidos son los radicales "heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros" que tienen partes alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Incluso más preferidos son los radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Los radicales aralquilo preferibles son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son "fenilalquilenilo" unidos a partes alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcóxilo, haloalquilo y haloalcóxilo.

El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo ramificado o lineal, de uno a diez átomos de

carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Incluso más preferidos son los radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, ($\text{CH}_3\text{S}-$).

El término "haloalquiltio" abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Incluso más preferidos son los radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "haloalquiltio" es trifluorometiltio.

El término "alquilamino" abarca "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" en los que los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Incluso más preferidos son los radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

El término "arilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

El término "heteroarilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales "heteroarilamino" pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

El término "aralquilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Radicales más preferidos son fenil-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo.

Los términos "N-alquil-N-arilamino" y "N-aralquil-N-alquilamino" indican grupos amino, que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y un radical alquilo, o un radical arilo y un radical alquilo, respectivamente, con respecto a un grupo amino.

El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son los radicales "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Incluso más preferidos son los radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son los radicales "alquilaminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar sustituido con mono o dialquilo, tal como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

El término "alquilaminoalcoxilo" abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son los radicales "alquilaminoalcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilaminoalcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tal como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

El término "alquilaminoalcoxialcoxilo" abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son los radicales "alquilaminoalcoxialcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tal como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoxietoxilo y similares.

El término "carboxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Incluso más preferidos son los radicales carboxialquilo inferior que tienen de uno a tres grupos CH_2 .

El término "halosulfonilo" abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término "ariltio" abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "ariltio" es feniltio.

El término “aralquiltio” abarca radicales aralquilo tal como se describen anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Radicales más preferidos son fenil- alquiltio C₁-C₃. Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio.

El término “ariloxilo” abarca radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

- 5 El término “aralcoxilo” abarca radicales aralquilo que contienen oxilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales “aralcoxilo inferior” que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describe anteriormente.

El término “heteroariloxilo” abarca radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

- 10 El término “heteroarilalcoxilo” abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilalcoxilo más preferidos son los radicales “heteroarilalcoxilo inferior” que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describe anteriormente.

- 15 El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 20 El término “cicloalquilalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Los radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales “cicloalquilalquilo inferior” que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son “cicloalquilalquilo de 5-6 miembros” unidos a partes alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

El término “cicloalquenilo” incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que incluyen compuestos “cicloalquildienilo”. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

- 25 El término “que comprende” pretende ser abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o bien de manera aguda o bien crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo aquéllos descritos previamente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación de un medicamento anticancerígeno.

- 30 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 35 La presente invención comprende también un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible de tal trastorno, comprendiendo tratar el sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Combinaciones

- 40 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como única composición.

- 45 La frase “co-terapia” (o “terapia de combinación”), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende también abarcar la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas para los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citotóxicos o citoestáticos.

- 50 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es

inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración: los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, en simultáneo con o después de la administración de los agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos.

- Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguida de o bien radiación o bien quimioterapia administrada por vía intravenosa. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de Cdk o bien toxinas de microtúbulo. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutrocitopenia y similares.
- Existen grandes cantidades de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasias mediante quimioterapia con combinación de fármacos. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.
- Una primera familia de agentes antineoplásicos, que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos inhibidores de timidilato sintasa/de tipo antimetabolitos. Agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados pueden seleccionarse de pero no se limitan al grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentilcitosina, estearato fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norspermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.
- Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de pero no se limitan al grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfama, ifosfamida, iroplatinio, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, taumustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.
- Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de pero no se limitan al grupo que consiste en 4181- A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivados de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, asinomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-AI de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudinas, kazusamicina, quesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomycin, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, que incluyen agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de pero que no se limitan al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AH-C52 de Kyorin, alstonina, amonafida, amfetinila, amacrina, Angiostat, anquinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccarina, batracilina, benzofluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boron-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, hidrocloreuro de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfatinoxalona, CHX-2053 de Chemex, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clancfenur, clavicridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracran, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Farmar, DM-75 de Toyo Farmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel, eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharingtonina, hidroxiurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitofida, mitocidona, mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)amino ácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivados de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, octreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-11707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaFarm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ucraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas e YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretramina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, demleukina difitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imi)quimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-NI, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguan, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario no apareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, NSC 631570, octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitímocito de conejo, interferón alfa-2a de polietilenglicol, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor alfa de la necrosis tumoral, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexamínoglutetimidá, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche),

- eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastato, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, Acm anti-CA 125 (Biomira), Acm anticancerígeno (Japan Pharmaceutical Development), Acm anti-Fc y HER-2 (Medarex), Acm anti-105AD7 idiopático (CRC Technology), Acm anti-CEA idiopático (Trilex), Acm anti-LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm anti-mucina-itrio 90 epitelial polimórfico (Antisoma), marimastato, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastato, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato sódico, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoietina, etiletiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) o valspodar.
- Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con inhibidores VEGFR incluyendo
- N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;
- 4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;
- N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;
- éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;
- N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;
- N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina
- 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina
- N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina
- N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-[3-(azetidin-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;
- 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-((3-azetidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
- 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

5 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

N-[4-(terc-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

10 Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia de combinación: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

15 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y de ese modo promover la muerte celular o detener el crecimiento celular.

20 Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetán), y LYMPHOCIDETM (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no de Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEV ACTM que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales, y BEXXARTM (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin.

25 Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligandos de los mismos) tal como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM, y agentes receptores anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos) tal como ERBITUXTM (IMC-C225), y VECTIBIXTM (panitumumab), IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de anti-Tie2 cinasa. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir también uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos o receptores solubles) que se unen a e inhiben específicamente la actividad de los factores de crecimiento, tales como los antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, conocido también como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a su receptor "c-Met" así como los inhibidores de molécula pequeña de la actividad c-Met cinasa.

40 Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos de unión o regiones de unión a antígenos específica, o antagonistas de receptor de TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio desintegrina de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), receptor anti-eph de unión y/o anticuerpos anti-efrina o regiones de unión a antígenos específica (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de las familias de patentes de los mismos) y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos de unión o regiones de unión a antígenos específica) así como anticuerpos o regiones de unión de antígenos que se unen específicamente a ligandos PDGF-BB, y agentes inhibidores de PDGFR cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos).

50 Agentes antitumorales/antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, Estados Unidos); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, Estados Unidos); alfastatina (BioActa, RU); M-PGA (Celgene, Estados Unidos, US 5712291); ilomastato (Arriva, Estados Unidos, US 5892112); emaxanib (Pfizer, Estados Unidos, US 5792783); vatalanib (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, Estados Unidos); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortave (Alcon, Estados Unidos); Acm anti-alfa-D148, (Amgen, Estados Unidos); CEP-7055 (Cephalon, Estados Unidos); Acm anti-Vn (Crucell, Holanda), DAC:antiangiogénico (ConjuChem,

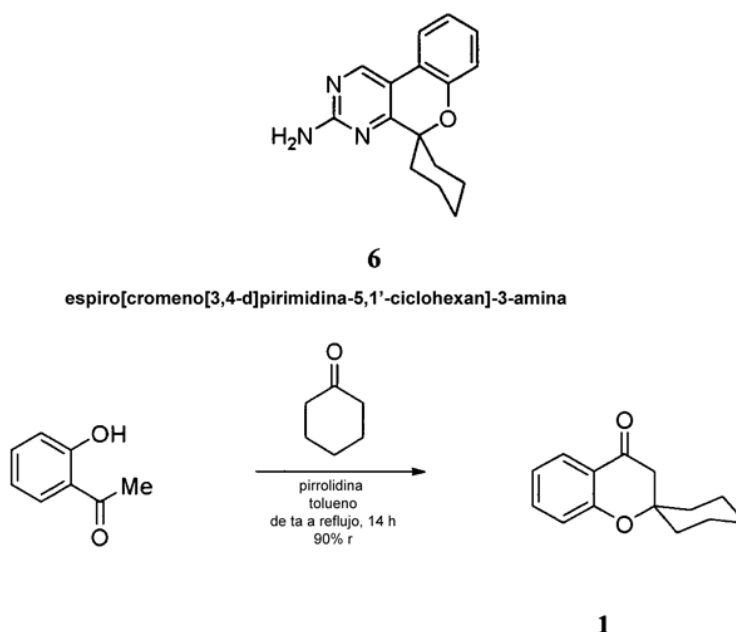
- Canadá); angiocidina (InKine Pharmaceutical, Estados Unidos); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, Estados Unidos); CGP-79787, (Novartis, Suiza, EP 970070); tecnología ARGENT (Ariad, Estados Unidos); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, Estados Unidos); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, RU); inhibidor de angiogénesis (Trigen, RU); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, Estados Unidos); SC-236 (Pfizer, Estados Unidos); ABT-567 (Abbott, Estados Unidos); metastatina (EntreMed, Estados Unidos); inhibidor de la angiogénesis (Tripep, Suecia); maspin (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, Estados Unidos); ER-68203-00 (IVAX, Estados Unidos); Benefin (Lane Labs, Estados Unidos); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, Estados Unidos, EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer (University of South Carolina, Estados Unidos); bevacizumab (pINN) (Genentech, Estados Unidos); inhibidor de la angiogénesis (SUGEN, Estados Unidos); XL 784 (Exelixis, Estados Unidos); XL 647 (Exelixis, Estados Unidos); Acm, alfa5beta3 integrina, segunda generación (Applied Molecular Evolution, Estados Unidos y MedImmune, Estados Unidos); terapia génica, retinopatía (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN) (Lilly, Estados Unidos); CEP 7055 (Cephalon, Estados Unidos y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF (Regeneron, Estados Unidos); antiangiogénicos derivados de rBPI 21 y BPI (XOMA, Estados Unidos); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (pINN) (Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, Estados Unidos); cetuximab (INN) (Aventis, Francia); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292 (Telios, Estados Unidos); endostatina (Boston Childrens Hospital, Estados Unidos); ATN 161 (Attenuon, Estados Unidos); ANGIOSTATINA (Boston Childrens Hospital, Estados Unidos); 2-metoxiestradiol (Boston Children's Hospital, Estados Unidos); ZD 6474 (AstraZeneca, RU); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458 (Pracis, Estados Unidos); AZD 9935 (AstraZeneca, RU); AZD 2171 (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN) (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de rutas de factor tisular (EntreMed, Estados Unidos); pegaptanib (Pinn) (Gilead Sciences, Estados Unidos); xantorrizol (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna VEGF-2 a base de genes (Scripps Clinic and Research Foundation, Estados Unidos); SPV5.2 (Supratek, Canadá); SDX 103 (University of California en San Diego, Estados Unidos); PX 478 (ProIX, Estados Unidos); METASTATINA (EntreMed, Estados Unidos); troponina I, (Harvard University, Estados Unidos); SU 6668 (SUGEN, Estados Unidos); OXI 4503 (OXIGENE, Estados Unidos); o-guanidinas (Dimensional Pharmaceuticals, Estados Unidos); motuporamina C (British Columbia University, Canadá); CDP 791 (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN) (GlaxoSmithKline, RU); E 7820 (Eisai, Japón); CYC 381 (Harvard University, Estados Unidos); AE 941 (Aeterna, Canadá); vacuna contra la angiogénesis (EntreMed, Estados Unidos); inhibidor del activador de plasminógeno tipo urocinasa (Dendreon, Estados Unidos); oglufanida (pINN) (Melmotte, Estados Unidos); inhibidores de HIF-1alfa (Xenova, RU); CEP 5214 (Cephalon, Estados Unidos); BAY RES 2622 (Bayer, Alemania); angiocidina (InKine, Estados Unidos); A6 (Angstrom, Estados Unidos); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286 (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101 (ExonHit, Francia); CP 868596 (Pfizer, Estados Unidos); CP 564959 (OSI, Estados Unidos); CP 547632 (Pfizer, Estados Unidos); 786034 (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633 (Kirin Brewery, Japón); sistema de suministro de fármaco, intraocular, 2-metoxiestradiol (EntreMed, Estados Unidos); anginex (Maastricht University, Holanda, y Minnesota University, Estados Unidos); ABT 510 (Abbott, Estados Unidos); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, Estados Unidos); inhibidores del factor-alfa de la necrosis tumoral (National Institute on Aging, Estados Unidos); SU 11248 (Pfizer, Estados Unidos y SUGEN Estados Unidos); ABT 518 (Abbott, Estados Unidos); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, Estados Unidos y EntreMed, Estados Unidos); Acm, KDR (ImClone Systems, Estados Unidos); Acm, alfa5 beta1 (Protein Design, Estados Unidos); inhibidor de KDR cinasa (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, Estados Unidos); GFB 116 (South Florida University, Estados Unidos y Yale University, Estados Unidos); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, Estados Unidos); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Harvard University, Estados Unidos, Takeda, Japón, y TAP, Estados Unidos); AG 13925 (Agouron, Estados Unidos); tetratiomolibdato (University of Michigan, Estados Unidos); GCS 100 (Wayne State University, Estados Unidos) CV 247 (Ivy Medical, RU); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); Acm, factor de crecimiento del endotelio vascular (Xenova, RU); irsogladina (INN) (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina (pINN) (Genaera, Estados Unidos); RPI 4610 (Sirna, Estados Unidos); terapia contra el cáncer (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, Estados Unidos); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, Estados Unidos); VGA 1102 (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF (Farmacopea, Estados Unidos); antagonistas de VE-caderina-2 (ImClone Systems, Estados Unidos); vasostatina (National Institutes of Health, Estados Unidos); vacuna, Flk-1 (ImClone Systems, Estados Unidos); TZ 93 (Tsumura, Japón); TumStatin (Beth Israel Hospital, Estados Unidos); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular) (Merck & Co, Estados Unidos); ligandos Tie-2 (Regeneron, Estados Unidos); e inhibidor de trombospodina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, Estados Unidos).
- Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa que incluyen inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF (tal como panitumumab), inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), inhibidores de COX-2 que incluyen celecoxib, los AINE, inhibidores de $\alpha\beta_3$, inhibidores de fosfatidilinitisol-3-cinasa, inhibidores de AKT/PCK, inhibidores de proteasoma (tal como

VelcadeTM), agonistas del receptor Trail (tal como AMG 655), Trail (tal como AMG 951), inhibidores de XIAP, inhibidores de Bcl2, inhibidores de Aurora cinasa, inhibidores de Raf cinasas, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de HGF (tal como AMG 102) e inhibidores de c-Met (tal como los compuestos descritos en los documentos WO 06/116713 y U.S. con número de serie 11/879.034).

También se incluyen en la familia de compuestos de la presente las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplo de los cuales son el ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas que incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etilmorfina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de la presente invención. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de la presente invención también puede formar sales internas.

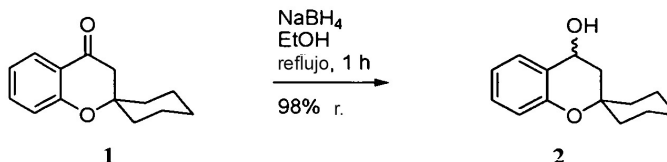
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos sintéticos reflejados en los siguientes ejemplos, así como otros métodos conocidos para los expertos en la técnica. Se obtuvieron todos los datos de CL-EM usando Agilent 1100 serie LC/MSD, columna: CAPCELL UG120 (3 μ m, 4,6 mm D.I. x 50 mm), sistema de disolventes: H₂O-MeCN con ácido fórmico al 0,1%. Todas las separaciones por HPLC inversa preparativa se llevaron a cabo usando una columna C-18, el sistema de disolventes: MeCN/H₂O (conteniendo cada uno TFA al 0,1%).

Ejemplo 1

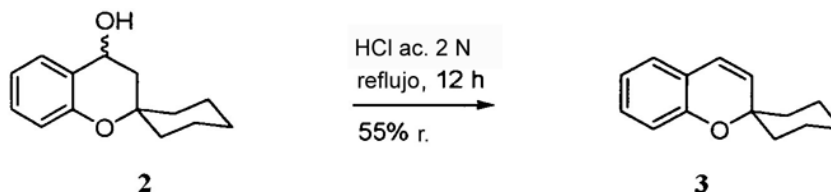


Espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4(3H)-ona (1) Se añadió gota a gota pirrolidina (6,3 ml, 75 mmol) a una mezcla agitada de 1-(2-hidroxifenil)etanona (6,8 g, 50 mmol) y ciclohexanona (6,7 ml, 65 mmol) en tolueno (25 ml) a ta. Se

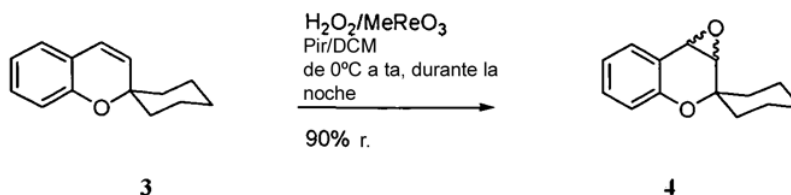
agitó la mezcla resultante a ta durante 1,5 h y entonces se sometió a reflujo durante 12 h (equipado con un condensador Dean-Stark). Tras enfriar, se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa de HCl 2 N helada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de NaOH 2 N (2 X) seguido de salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4(3H)-ona (1) (10 g, 92% de rendimiento) como un líquido casi incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,84 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,47 (1 H, t, J=7,6 Hz), 6,90 - 7,00 (2 H, m), 2,71 (2 H, s), 1,93 - 2,06 (2 H, m), 1,59 - 1,78 (3 H, m), 1,43 - 1,56 (4 H, m), 1,27 - 1,40 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 217,1.



3,4-Dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4-ol (2) Se añadió gota a gota una disolución de espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4(3H)-ona (1) (10,1 g, 47 mmol) en EtOH (50 ml) a una suspensión agitada de borohidruro de sodio (0,88 g, 23,35 mmol) en EtOH (15 ml) a ta a través de un embudo de adición. Se sometió a reflujo la mezcla resultante en un baño de aceite precalentado durante 1 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción, se vertió en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4-ol (2) (10,5 g, 98% de rendimiento) como un aceite incoloro. Se llevó este material bruto a la siguiente etapa sin purificación.



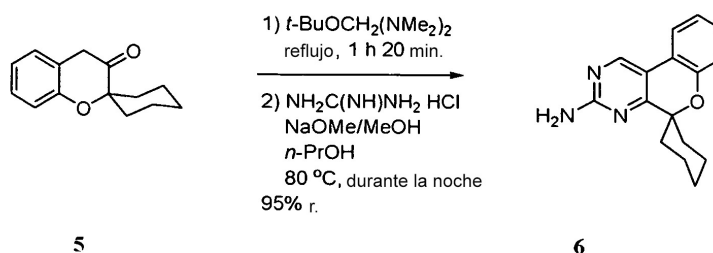
Espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano] (3) Se calentó a reflujo una mezcla de 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-4-ol (2) bruto (10,4 g, 47 mmol) y ácido clorhídrico 2 N (55 ml, 220 mmol) durante 12 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (2 X). (Nota: la reacción no estaba completa cuando se realizó el tratamiento final). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) al residuo bruto para dar espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano] (3) (5,1 g, 55% de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 (1 H, td, J=7,6, 1,6 Hz), 7,04 (1 H, dd, J=7,4, 1,6 Hz), 6,83 (1 H, td, J=7,4, 1,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J=8,2 Hz), 6,41 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,76 (1 H, d, J=9,8 Hz), 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,40 - 1,71 (7 H, m), 1,27 - 1,38 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 201,1



1a',7b'-Dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (4) Se añadió piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) a una disolución helada agitada de espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano] (3) bruto (2,2 g, 11 mmol) y metiltrioxorrenio (vii) (0,055 g, 0,22 mmol) en DCM (30 ml) seguido de adición gota a gota de peróxido de hidrógeno al 31,1% (2,7 ml, 27 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 10 min. y a ta durante la noche. Se añadieron gota a gota 2,2 ml de NaClO (Clorox comercial) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 h. Entonces, se vertió la mezcla de reacción en H₂O helado y se extrajo con DCM (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío dio 1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (4) bruto (2,3 g, 96% de rendimiento). Se llevó a este material bruto a la siguiente etapa sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 (1 H, dd, J=7,4, 1,6 Hz), 7,21 - 7,27 (1 H, m), 6,92 (1 H, td, J=7,4, 1,2 Hz), 6,79 (1 H, d, J=7,8 Hz), 3,99 (1 H, d, J=3,9 Hz), 3,66 (1 H, d, J=4,3 Hz), 1,26 - 1,89 (10 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 217,1

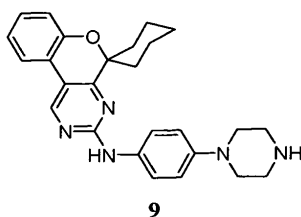


Espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (5) Se añadió eterato de trifluoruro de boro (3,2 ml, 26 mmol) a una disolución agitada de 1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (4) (2,3 g, 11 mmol) en benceno (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se mantuvo a ta durante 2 h. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (5) (2,46 g, 98% de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 217,1

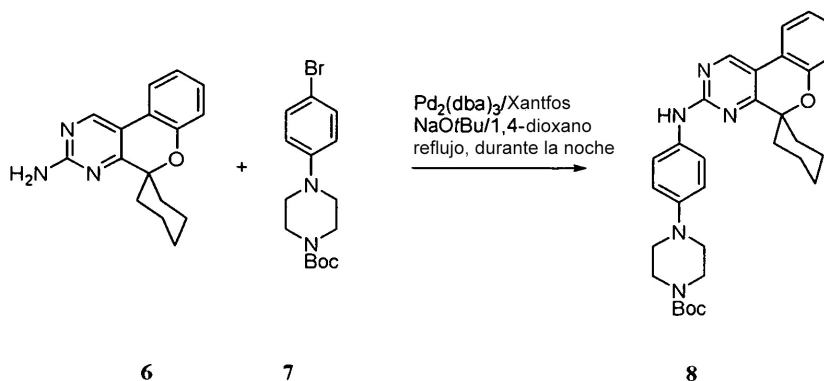


Espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (6) Se agitó a reflujo una mezcla de espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (5) (0,52 g, 2,41 mmol) y terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (0,75 ml, 3,61 mmol) durante 80 min. Se bajó la temperatura hasta 80°C y se añadieron secuencialmente n-propanol (6 ml), clorhidrato de guanidina (1,2 g, 12,0 mmol) y metóxido de sodio en MeOH (disolución 4,37 M, 1,5 ml, 7,22 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante la noche, entonces se vertió en hielo y disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (6) bruto (0,67 g, 98% de rendimiento) como un sólido naranja. La trituración con EtOAc/hexanos dio el espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (6) puro. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,75 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, $J=7,8, 1,6$ Hz), 7,17 (1 H, td, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,94 - 7,04 (2 H, m), 6,86 (2 H, s a), 1,49 - 1,87 (9 H, m), 1,20 - 1,30 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 268,1

Ejemplo 2

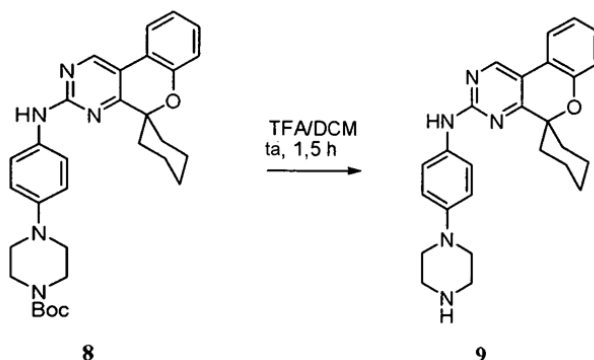


N-(4(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

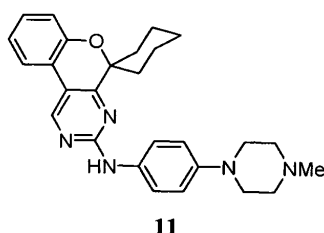
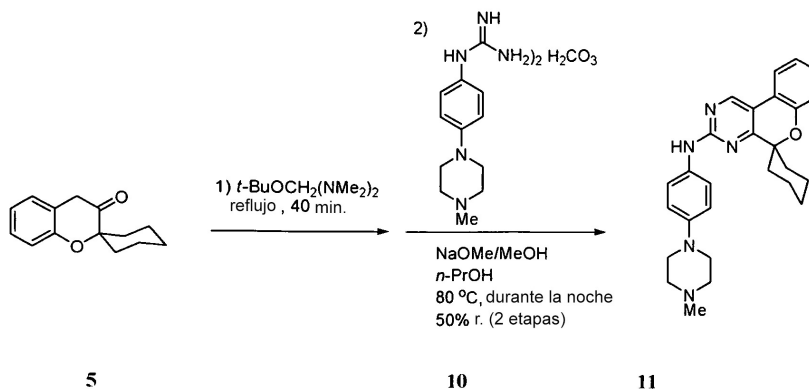


4-(4-(Espiromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (8)

Se cargó secuencialmente un matraz de fondo redondo de una sola boca de 10 ml con espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (6) (0,29 g, 1,1 mmol), 4-(4-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7) (0,37 g, 1,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (0,012 g, 0,011 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,016 g, 0,023 mmol) (Xantfos) y terc-butoxido de sodio (0,15 g, 1,52 mmol). Entonces, se sometió al matraz a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N₂ antes de introducir 1,4-dioxano (4 ml) a través de una jeringa bajo N₂. Se agitó entonces la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y sometió a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 4-(4-(espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (8) (40 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 528,3. Calculado 528,29.



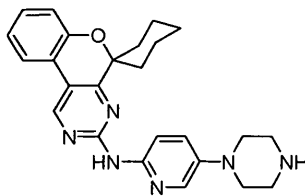
N-(4-(1-Piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (9) Se añadió gota a gota TFA (1,0 ml, 13 mmol) a una disolución agitada de 4-(4-(espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (8) (0,040 g, 0,075 mmol) en DCM (7 ml) y se agitó a ta durante 1,5 h. Se eliminaron los compuestos volátiles y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó posteriormente con disolución acuosa de NaOH 2 N helada (2 X). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y tras la concentración a vacío se trituró el residuo con EtOAc/hexanos para dar N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (9) pura (0,025 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,56 (1 H, s a), 8,93 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,60 (2 H, d, J=9,4 Hz), 7,22 (1 H, td, J=7,6, 1,6 Hz), 6,98 - 7,08 (2 H, m), 6,89 (2 H, d, J=9,4 Hz), 2,94 - 3,02 (4 H, m), 2,77 - 2,87 (4 H, m), 1,52 - 1,96 (9 H, m), 1,21 - 1,34 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 428,2

Ejemplo 3**N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina**

Se preparó el compuesto del título (11) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1 excepto que se

reemplazó el clorhidrato de guanidina por la arilguanidina correspondiente [J. Med. Chem., 1993, Vol. 36, n.º 19., pg 2716] como su carbonato. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,57 (1 H, s a), 8,93 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, $J=7,8$, 1,6 Hz), 7,60 (2 H, d, $J=9,0$ Hz), 7,22 (1 H, td, $J=7,8$, 1,6 Hz), 6,99 - 7,08 (2 H, m), 6,91 (2 H, d, $J=9,0$ Hz), 3,00 - 3,14 (4 H, m), 2,42 - 2,48 (4 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,55 - 1,95 (9 H, m), 1,26 - 1,34 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 442,1.

Ejemplo 4

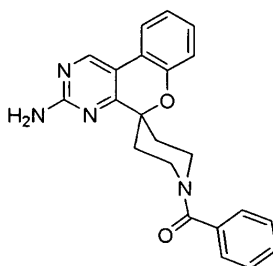


12

N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

Se preparó el compuesto del título 12 a partir del compuesto 6 usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,60 (1 H, s a), 9,07 (1 H, s), 8,89 (2 H, s a), 8,07 (1 H, d, $J=2,4$ Hz), 7,96 (1 H, d, $J=9,2$ Hz), 7,93 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 7,81 (1 H, dd, $J=9,5$, 2,7 Hz), 7,30 (1 H, t, $J=7,9$ Hz), 7,10 (1 H, t, $J=7,6$ Hz), 7,07 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 3,35 - 3,47 (4 H, m), 3,23 - 3,34 (4 H, m), 1,84 - 2,03 (4 H, m), 1,70 - 1,83 (3 H, m), 1,58 - 1,69 (2 H, m), 1,25 - 1,42 (1 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 429,2

Ejemplo 5

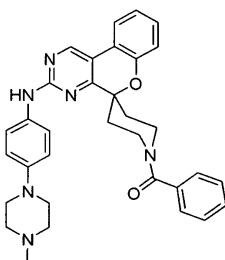


13

1'-(fenilcarbonyl)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3-amina

Se preparó el compuesto del título 13 usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,81 (1 H, s), 7,79 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,37 - 7,52 (5 H, m), 7,17 - 7,23 (1 H, m), 7,01 - 7,09 (2 H, m), 6,97 (2 H, s a), 4,27 - 4,45 (2 H, m), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 1,98 - 2,08 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 373,1

Ejemplo 6

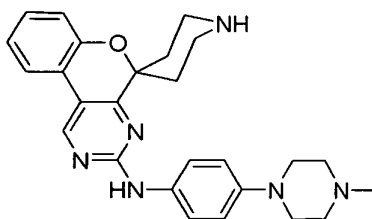


14

N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-1'-(fenilcarbonyl)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3-amina

Se preparó el compuesto del título (14) usando química similar a la descrita en el ejemplo 3. Tiempo de retención en HPLC analítica de fase inversa: 7.462 min. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 547,2

Ejemplo 7

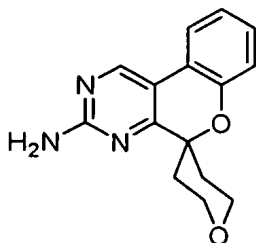


15

N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3-amina

5 Se obtuvo el compuesto del título 15 junto con el compuesto (14) (ejemplo 6) mediante desprotección *in situ* en las condiciones de reacción y entonces se purificó mediante cromatografía. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,66 (1 H, s a), 8,98 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,60 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,21 - 7,29 (1 H, m), 7,03 - 7,12 (2 H, m), 6,91 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,00 - 3,18 (8 H, m), 2,41 - 2,48 (4 H, m), 2,11 - 2,28 (5 H, m), 1,94 (2 H, d, J=13,3 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 443,2

Ejemplo 8

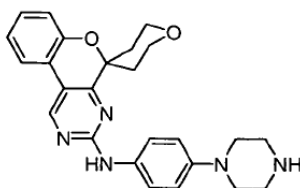


16

2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina

10 Se preparó el compuesto del título (16) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (1 H, s), 7,78 (1 H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 7,16 - 7,23 (1 H, m), 6,99 - 7,07 (2 H, m), 6,94 (2 H, s a), 3,72 - 3,83 (4 H, m), 2,04 - 2,17 (2 H, m), 1,65 - 1,77 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 270,1

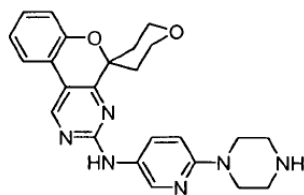
15 Ejemplo 9



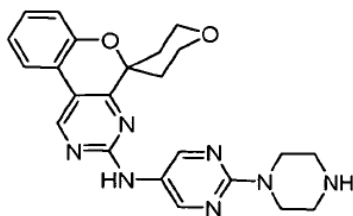
17

N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina

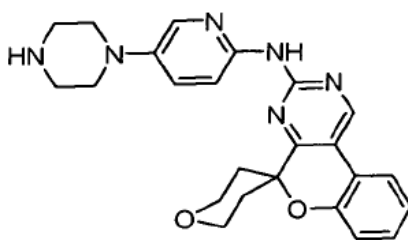
20 Se preparó el compuesto del título (17) a partir del compuesto (16) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,63 (1 H, s a), 8,97 (1 H, s), 7,85 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,59 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,19 - 7,27 (1 H, m), 7,01 - 7,12 (2 H, m), 6,90 (2 H, d, J=9,4 Hz), 3,74 - 3,90 (4 H, m), 2,93 - 3,05 (4 H, m), 2,77 - 2,87 (4 H, m), 2,10 - 2,24 (2 H, m), 1,80 (2 H, d, J=12,9 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 430,1

Ejemplo 10**18****N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina**

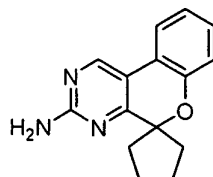
Se preparó el compuesto del título (18) a partir del compuesto (16) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,80 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 8,81 (2 H, s a), 8,59 (1 H, d, J=2,4 Hz), 8,01 (1 H, dd, J=9,3, 2,7 Hz), 7,88 (1 H, dd, J=7,7, 1,3 Hz), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 7,07 - 7,13 (2 H, m), 7,05 (1 H, d, J=9,3 Hz), 3,80 - 3,86 (4 H, m), 3,65 - 3,72 (4 H, m), 3,17 - 3,31 (4 H, m), 2,10 - 2,23 (2 H, m), 1,82 (2 H, d, J=12,7 Hz); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 431,2

Ejemplo 11**19****N-(2-(1-piperazinil)-5-pirimidinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina**

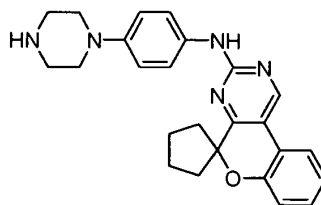
Se preparó el compuesto del título (19) a partir del compuesto (16) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,74 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,81 (2 H, s a), 8,77 (2 H, s), 7,87 (1 H, dd, J=7,6, 1,2 Hz), 7,22 - 7,29 (1 H, m), 7,05 - 7,11 (2 H, m), 3,88 - 3,94 (4 H, m), 3,78 - 3,84 (4 H, m), 3,15 - 3,24 (4 H, m), 2,07 - 2,19 (2 H, m), 1,76 - 1,84 (5 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 432,2.

Ejemplo 12**20****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina**

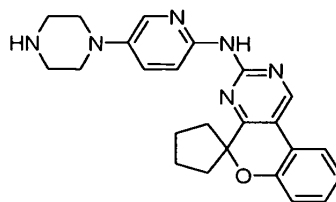
Se preparó el compuesto del título (20) a partir del compuesto (16) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,77 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,00 (1 H, d, J=3,1 Hz), 7,89 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,45 (1 H, dd, J=9,0, 3,1 Hz), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 7,04 - 7,12 (2 H, m), 3,83 (4 H, d, J=7,8 Hz), 2,96 - 3,11 (4 H, m), 2,76 - 2,89 (4 H, m), 2,10 - 2,25 (2 H, m), 1,81 (2 H, d, J=12,9 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 431,2.

Ejemplo 13**21****espiro[cromeno[3,4-d] pirimidin-5,1'-ciclopentan]-3-amina**

- 5 Se preparó el compuesto del título (21) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8,75 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,15 (1 H, td, J=7,6, 1,6 Hz), 7,00 (1 H, td, J=7,6, 1,2 Hz), 6,84 - 6,93 (3 H, m), 2,05 - 2,18 (2 H, m), 1,68 - 2,01 (6 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 254,1.

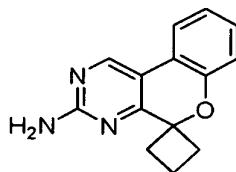
Ejemplo 14**22****N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclopentan]-3-amina**

- 10 Se preparó el compuesto del título (22) a partir del compuesto (21) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,57 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,59 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,15 - 7,23 (1 H, m), 7,01 - 7,08 (1 H, m), 6,93 (1 H, dd, J=8,0, 1,0 Hz), 6,84 - 6,91 (2 H, m), 2,97 (4 H, dd, J=6,1, 3,7 Hz), 2,82 (4 H, dd, J=5,9, 3,9 Hz), 2,14 - 2,25 (2 H, m), 1,99 - 2,09 (2 H, m), 1,86 - 1,96 (2 H, m, J=7,6, 4,1 Hz), 1,77 - 1,86 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 414,1.

Ejemplo 15**23****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclopentan]-3-amina**

- 20 Se preparó el compuesto del título (23) a partir del compuesto (21) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,62 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J=9,4 Hz), 7,92 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,80 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,36 (1 H, dd, J=9,0, 3,1 Hz), 7,12 - 7,19 (1 H, m), 6,96 - 7,03 (1 H, m), 6,88 (1 H, dd, J=8,0, 1,0 Hz), 2,92 - 3,01 (4 H, m), 2,72 - 2,83 (4 H, m), 2,07 - 2,18 (2 H, m), 1,96 - 2,04 (2 H, m), 1,81 - 1,92 (2 H, m), 1,69 - 1,80 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 415,1.

Ejemplo 16

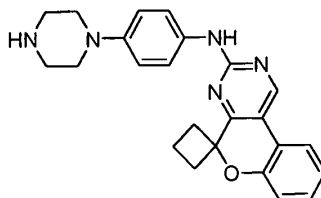


24

espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclobutan]-3-amina

5 Se preparó el compuesto del título (24) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,75 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,17 (1 H, td, J=7,8, 1,6 Hz), 6,97 - 7,05 (2 H, m), 6,94 (2 H, s a), 2,53 - 2,60 (2 H, m), 2,29 - 2,38 (2 H, m), 1,81 - 2,03 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 240,1.

Ejemplo 17

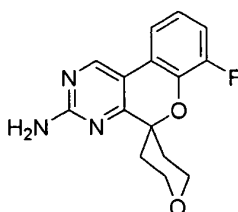


25

N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclobutan]-3-amina

10 Se preparó el compuesto del título (25) a partir del compuesto (24) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,64 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,66 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,17 - 7,25 (1 H, m), 6,99 - 7,09 (2 H, m), 6,89 (2 H, d, J=9,4 Hz), 2,92 - 3,02 (4 H, m), 2,78 - 2,87 (4 H, m), 2,56 - 2,66 (2 H, m), 2,36 - 2,47 (2 H, m), 1,87 - 2,07 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 400,1.

Ejemplo 18



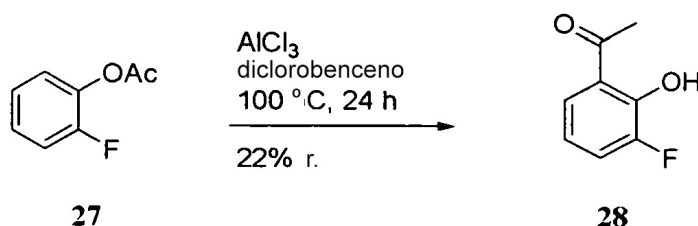
26

7-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina

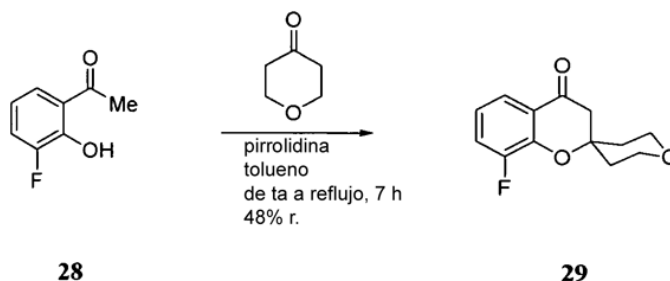


27

15
20 **Acetato de 2-fluorofenilo (27)** Se añadió lentamente cloruro de acetilo (32 ml, 446 mmol) a través de un embudo de adición a una disolución agitada de 2-fluorofenol (45 ml, 446 mmol) y piridina (40 ml, 491 mmol) en DCM (300 ml) a ta. Después de 2 h, se añadió HCl 2 N (300 ml) y se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (1 X). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar acetato de 2-fluorofenilo (27) (69,0 g, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,18 - 7,40 (4 H, m), 2,32 (3 H, s).

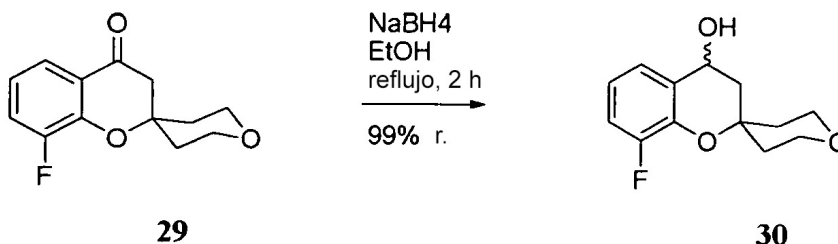


1-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)etanona (28) Se añadió gota a gota una disolución de acetato de 2-fluorofenilo (27) (69,9 g, 453,49 mmol) en diclorobenceno (40 ml) a una disolución de cloruro de aluminio (65 g) en diclorobenceno (50 ml). Después de calentarse hasta 100°C durante 24 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió lentamente en disolución acuosa HCl 2 N enfriada a 0°C. Se agitó meticulosamente la mezcla durante 20 min. y se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (2 X). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se sometió al residuo a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (28) (15,0 g, 21,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,68 - 7,79 (2 H, m), 7,07 (1 H, t, J=8,4 Hz), 5,73 (1 H, d, J=43 Hz), 2,57 (3 H, s).

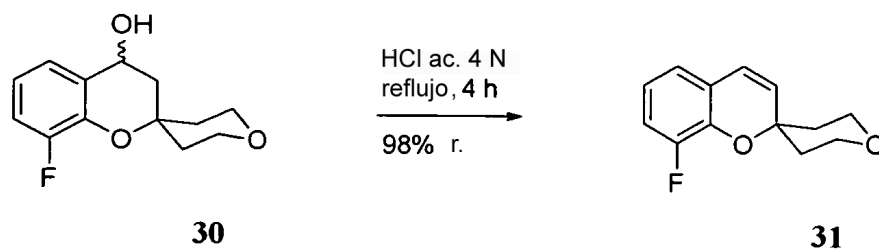


8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-2,4'-piran]-4(3H)-ona (29)

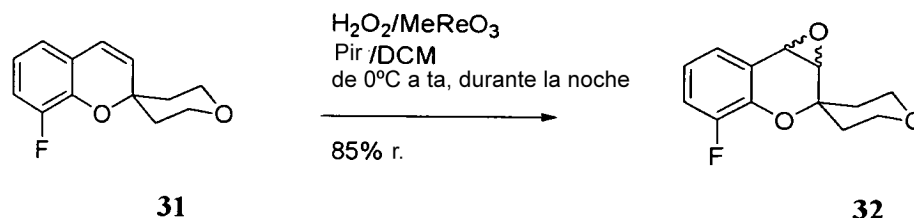
Se añadió pirrolidina (4,8 ml, 58 mmol) a una disolución agitada de 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (28) (5,9 g, 39 mmol) y tetrahydro-4h-piran-4-ona (4,6 ml, 50 mmol) en tolueno (40 ml) a ta. Después de disminuir la reacción exotérmica, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h, entonces se sometió a condiciones de reflujo Dean-Stark durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo y disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa HCl 2 N (1 X), disolución acuosa NaOH 2 N (2 X), salmuera (1 X) y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío dio 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-2,4'-piran]-4(3H)-ona (29) (4,4 g, 48% de rendimiento) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 - 7,60 (2 H, m), 7,00 - 7,07 (1 H, m), 3,60 - 3,73 (4 H, m), 2,93 (2 H, s), 1,71 - 1,92 (4 H, m).



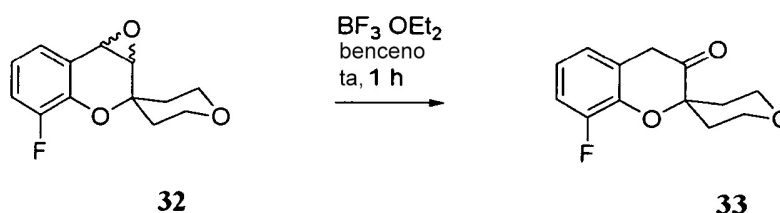
8-Fluoro-2',3,3',4,5',6'-hexahydroespiro[cromeno-2,4'-piran]-4-ol (30) Se añadió gota a gota una disolución de 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-2,4'-piran]-4(3H)-ona (29) (4,4 g, 19 mmol) en EtOH (90 ml) a una suspensión agitada de borohidruro de sodio (0,33 ml, 9,3 mmol) en EtOH (30 ml) a ta. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 2 h y entonces se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada (2 X), salmuera (1 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 8-fluoro-2',3,3',4,5',6'-hexahydroespiro[cromeno-2,4'-piran]-4-ol (30) (4,4 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 (1 H, dd, J=7,8, 0,8 Hz), 7,02-7,11 (1 H, m), 6,81 - 6,89 (1 H, m), 5,49 (1 H, d, J=6,3 Hz), 4,67-4,78 (1 H, m), 3,56-3,77 (4 H, m), 2,14 (1 H, dd, J=13,7, 5,9 Hz), 1,75-1,86 (3 H, m), 1,60-1,75 (2 H, m).



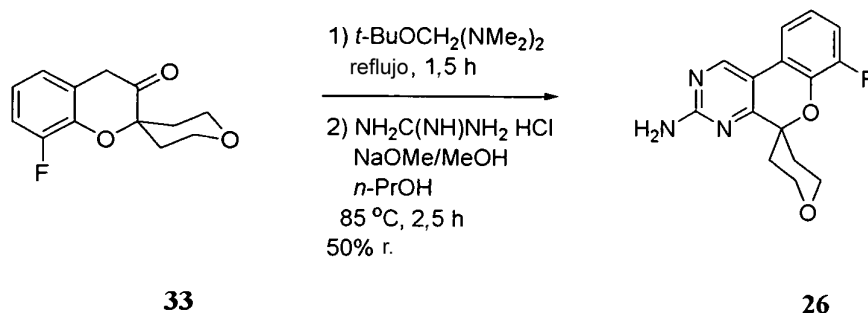
8-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-2,4'-pirano] (31) Se calentó a reflujo una mezcla de 8-fluoro-2',3',4,5',6'-hexahidroespiro[cromeno-2,4'-pirano]-4-ol (30) (4,4 g, 18 mmol) y ácido clorhídrico 4 N (55 ml, 220 mmol) durante 4 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío dio 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-2,4'-pirano] (31) (4,0 g, 98% de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,04 - 7,12 (1 H, m), 6,93 (1 H, m), 6,82 - 6,89 (1 H, m), 6,54 (1 H, dd, J=9,8, 2,0 Hz), 5,89 (1 H, d, J=9,8 Hz), 3,62 - 3,78 (4 H, m), 1,72 - 1,87 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 221,1.



4-Fluoro-1a,2',3',5',6',7b-hexahidro[oxireno[c]cromeno-2,4'-pirano] (32) Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (31%, 2,7 ml, 27 mmol) a una disolución helada agitada de 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-2,4'-pirano] (31) (4,0 g, 18 mmol) y metiltioxorrénio(VII) (0,091 g, 0,36 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (0,36 ml, 4,4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 10 min. y a ta durante la noche. Se añadieron gota a gota 3,6 ml de NaClO (Clorox comercial) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en hielo-H₂O y se extrajo con DCM (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío dio 4-fluoro-1a,2',3',5',6',7b-hexahidroespiro[oxireno[c]cromeno-2,4'-pirano] (32) (4,0 g, 93% de rendimiento) que contenía 31 (~9%) no reaccionado. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,30 - 7,35 (1 H, m), 7,19 - 7,28 (1 H, m), 6,92 - 7,00 (1 H, m), 4,12 (1 H, dd, J=4,7, 2,0 Hz), 3,65 - 3,87 (4 H, m), 3,52 - 3,61 (1 H, m), 2,00 - 2,09 (1 H, m), 1,73 - 1,85 (2 H, m), 1,25 - 1,34 (1 H, m).

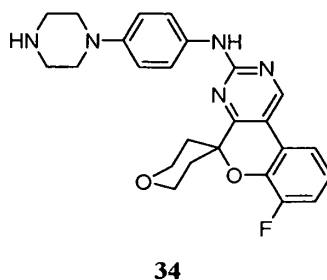


8-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-2,4'-piran]-3(4H)-ona (33) Se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,5 ml, 4 mmol) a una disolución agitada de 4-fluoro-1a,2',3',5',6',7b-hexahidroespiro[oxireno[c]cromeno-2,4'-pirano] (32) bruto (2,0 g, 8 mmol) en benceno (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a ta durante 70 min. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-2,4'-piran]-3(4H)-ona (33) bruta (1,97 g, 99% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.



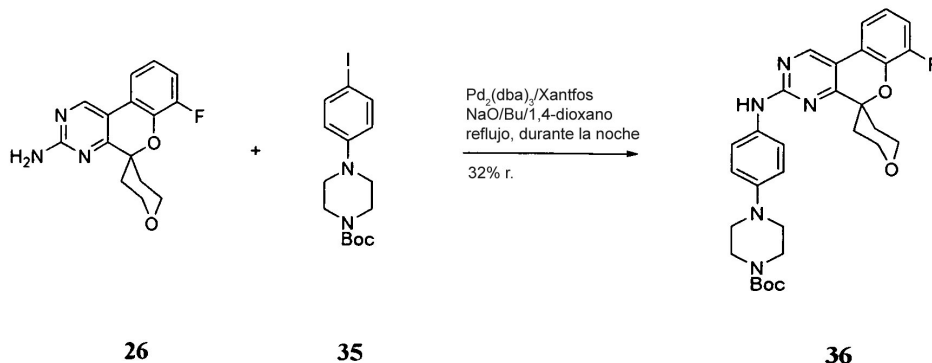
7-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina (26) Se agitó a reflujo una disolución de 8-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[cromeno-2,4'-piran]-3(4H)-ona (33) bruta (1,600 g, 6,77 mmol) y terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (2,10 ml, 10,2 mmol) durante 1,5 h. Se bajó la temperatura hasta 85°C y se añadió secuencialmente n-propanol (5 ml), clorhidrato de guanidina (3,2 g, 34 mmol) y metóxido de sodio en MeOH (disolución 4,37 M) (4,6 ml, 20 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 85°C durante 2,5 h, entonces se vertió en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) al residuo después de la concentración a vacío para dar 7-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina (26) (0,95 g, 49% de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (1 H, s), 7,59 - 7,64 (1 H, m), 7,09 - 7,16 (1 H, m), 6,98 - 7,08 (3 H, m), 3,70 - 3,88 (4 H, m), 2,07 - 2,21 (2 H, m), 1,76 (2 H, d, J=12,5 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 288,1.

Ejemplo 19



7-fluoro-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina

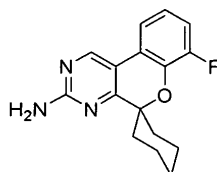
Se preparó el compuesto del título (34) a partir del compuesto (36) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,73 (1 H, s), 8,99 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,59 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,14 - 7,22 (1 H, m), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 6,91 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,72 - 3,93 (4 H, m), 2,94 - 3,05 (4 H, m), 2,79 - 2,88 (4 H, m), 2,13 - 2,25 (2 H, m), 1,84 (2 H, d, J=13,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 448,1.



4-(4-((7-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-il)amino)fenil)-1-piperazincarboxilato (36) Se cargó secuencialmente un matraz de fondo redondo de una sola boca de 10 ml con (26) (0,105 g, 0,37 mmol), 4-(4-iodofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (35) (0,14 g, 0,37 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (0,0033 g, 0,0037 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,0047 g, 0,0080 mmol) (Xantfos) y terc-butóxido de sodio (0,049 g, 0,51 mmol). Entonces, se sometió al matraz a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N₂ antes de introducir 1,4-dioxano (1,8 ml) a través de una jeringa bajo N₂. Se

agitó entonces la mezcla resultante a reflujo en un baño de aceite precalentado durante la noche. Se enfrió la reacción y sometió a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 4-((7-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-il)amino)fenil)-1-piperazincarboxilato (36) (0,065 g, 32% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 548,2.

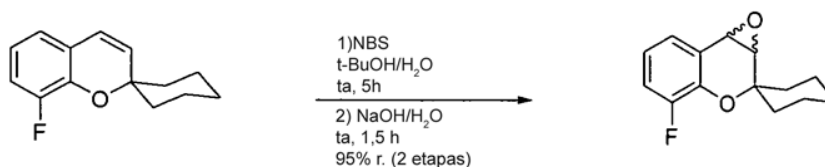
5 Ejemplo 20



37

7-fluoroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

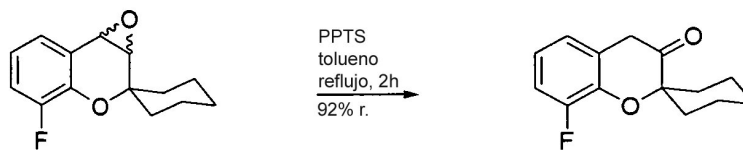
Se preparó el compuesto del título (37) a partir del compuesto (40) usando química similar a la descrita en el ejemplo 18 excepto las etapas especificadas a continuación.



38

39

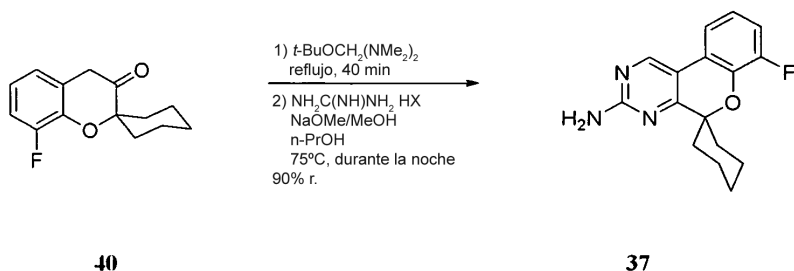
4'-Fluoro-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (39) Se añadió NBS (1,7 g, 9,6 mmol) en 3 porciones a lo largo de un periodo de 30 min. a una disolución agitada de 8-fluoroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexano] (38) (1,82 g, 8,3 mmol) en un disolvente mixto que contenía t-BuOH (30 ml) y H₂O (20 ml) a ta. Se continuó la agitación a ta durante 5 h. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (1,0 g, 25 mmol) en H₂O (12 ml) a ta. Se continuó la agitación a ta durante 1,5 h. Entonces, se vertió la mezcla en H₂O y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 4'-fluoro-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (39) (2,0 g, 102% de rendimiento) como un aceite de color ligeramente rojo, que era altamente puro y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,09 - 7,14 (1 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 6,82 - 6,89 (1 H, m), 3,89 (1 H, dd, J=4,3, 2,0 Hz), 3,51 (1 H, d, J=4,7 Hz), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 1,86 - 1,98 (1 H, m), 1,31 - 1,78 (8 H, m).



39

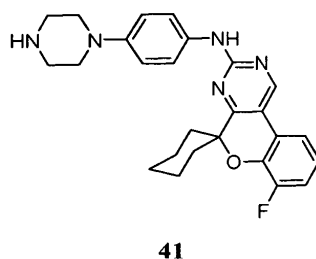
40

8-Fluoroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (40) Se sometió a reflujo una mezcla de 4'-fluoro-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[c]cromeno] (39) (2,0 g, 8,5 mmol) y tosilato de piridinio (2,4 g, 9,4 mmol) en tolueno (50 ml) durante 2 h, entonces se enfrió y se vertió en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron meticulosamente las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada (3 X) seguido de salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 8-fluoroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (40) (1,84 g, 92% de rendimiento) como un aceite rojizo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,00 - 7,07 (1 H, m), 6,92 - 7,00 (1 H, m), 6,84 - 6,90 (1 H, m), 3,60 (2 H, s), 1,57 - 1,87 (9 H, m), 1,29 - 1,36 (1 H, m).



7-Fluoroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (37) Se calentó a reflujo una disolución de 8-fluoroespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3(4H)-ona (40) (1,84 g, 7,85 mmol) en terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (3,57 ml, 17,3 mmol) durante 40 min. Después de un enfriamiento breve, se añadieron secuencialmente n-propanol (35 ml), clorhidrato de guanidina (4,50 g, 47,1 mmol) y metóxido de sodio en MeOH (4,37 M) (5,39 ml, 23,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 75°C durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 7-fluoroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (37) bruta (2,15 g, 95,9% de rendimiento). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,78 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,07 - 7,14 (1 H, m), 6,94 - 7,03 (3 H, m), 1,56 - 1,89 (9 H, m), 1,20 - 1,33 (1 H, m). CLEM-ESI (POS). M/Z. M+1: Hallado 286.1.

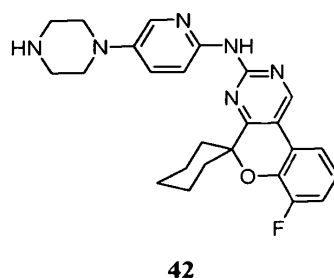
Ejemplo 21



7-fluoro-N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

Se preparó el compuesto del título (41) a partir del compuesto (37) usando química similar a la descrita en el ejemplo 19. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,66 (1 H, s), 8,95 (1 H, s), 7,66 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,55 - 7,62 (2 H, m), 7,11 - 7,19 (1 H, m), 6,99 - 7,07 (1 H, m), 6,86 - 6,92 (2 H, m), 2,94 - 3,02 (4 H, m), 2,78 - 2,87 (4 H, m), 1,85 - 1,97 (4 H, m), 1,59 - 1,81 (5 H, m), 1,27 - 1,37 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 446,2.

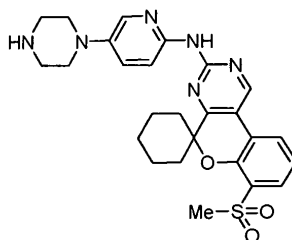
Ejemplo 22



7-fluoro-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

Se preparó el compuesto del título (42) a partir del compuesto (37) usando química similar a la descrita en el ejemplo 19. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,79 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J=9,4 Hz), 7,99 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,69 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,44 (1 H, dd, J=9,0, 3,1 Hz), 7,13 - 7,22 (1 H, m), 7,01 - 7,09 (1 H, m), 3,01 - 3,08 (4 H, m), 2,80 - 2,89 (4 H, m), 1,58 - 1,99 (9 H, m), 1,26 - 1,42 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 447,3

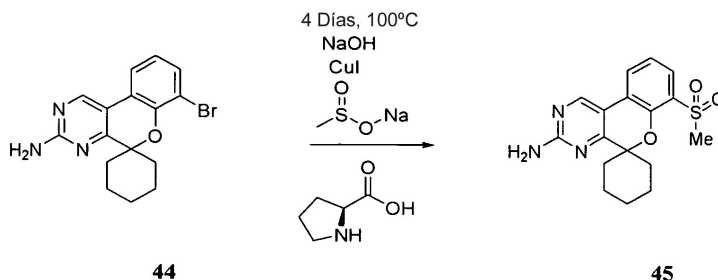
Ejemplo 23



43

7-(metilsulfonil)-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina

5 Se preparó el compuesto del título (43) a partir del compuesto (45) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD-d₃) δ 9,15 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,21 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 1,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,54 (4H, m), 3,44 (4H, m), 3,30 (3H, s), 2,04-2,16 (6H, m), 1,84 (1H, d a, J = 13,5 Hz), 1,67 (2H, m), 1,41 (1H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 507,0.



44

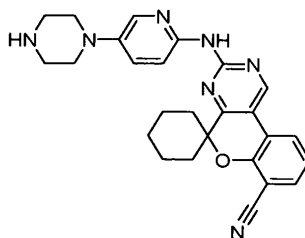
45

10 **7-(bromo)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (44).** Se preparó el compuesto (44) usando química similar a la descrita en el ejemplo 20. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 1,3 Hz), 7,43 (1H, dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 7,00 (2H, s a), 6,95 (1H, t, J = 7,8 Hz), 1,80-1,88 (6H, m), 1,75 (1H, d a, J = 11,8 Hz), 1,58-1,62 (2H, m), 1,23-1,31 (1H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 346,2.

15 **7-(metilsulfonil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (45).** Se añadió yoduro de cobre (I) (28 mg, 0,15 mmol, 0,4 eq.) a una disolución desgasificada de 7-bromo-espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (44) (0,126 g, 0,36 mmol), ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (0,034 g, 0,29 mmol), metanosulfonato de sodio (0,074 g, 0,73 mmol) e hidróxido de sodio (0,015 g, 0,36 mmol) en DMSO (1 ml) bajo argón. Se calentó la mezcla a 100°C, durante 4 días. Después del tratamiento final, la cromatografía en gel de sílice proporcionó 15 mg de 7-(metilsulfonil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina (45) como un sólido marrón. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 345,9.

20

Ejemplo 24

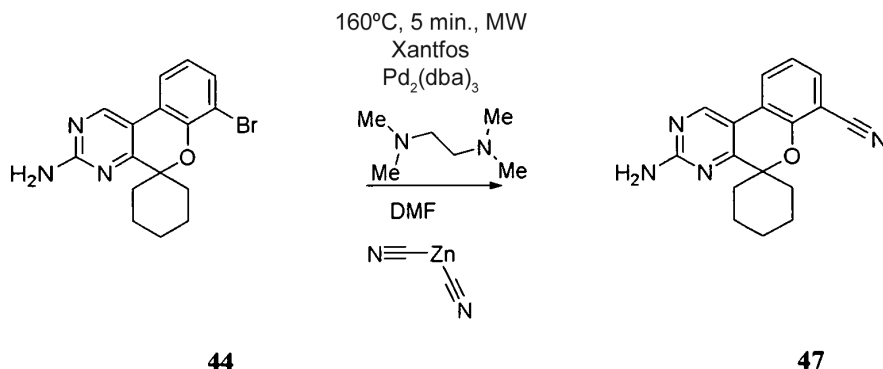


46

3-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexano]-7-carbonitrilo

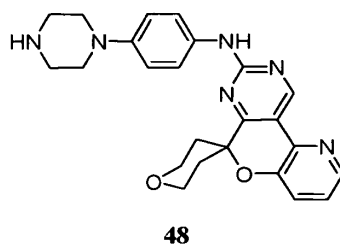
25 Se preparó el compuesto del título (46) a partir del compuesto (47) usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (1H, s a), 9,12 (1H, s), 8,93 (2H, s a), 8,25 (1H, dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J₁ = 9,5 Hz, J₂ = 3,4), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,38 (4H, m), 3,26 (4H, m), 1,90-2,01 (4H, m), 1,77-1,85 (3H, m), 1,65-1,71

(2H), 1,26 - 1,43 (1 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 454,3.

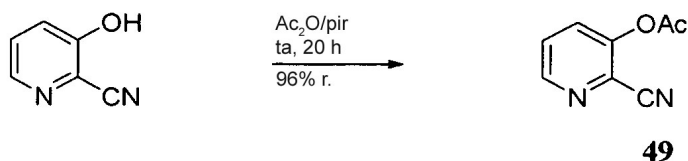


5 **3-Aminoespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexano]-7-carbonitrilo (47)**. Se desgasificó una disolución de 7-bromoespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexano]-3-amina (44) (0,233 g, 0,673 mmol), Zn(CN)₂ (0,0474 g, 0,404 mmol) y TMEDA (0,0202 ml, 0,135 mmol), en DMF (2 ml) mediante el burbujeo de nitrógeno a través de la disolución durante ~1 min. antes de añadir Pd₂(dba)₃ (0,0462 g, 0,0505 mmol) y Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno, 0,0584 g, 0,101 mmol). Se calentó la mezcla hasta 160°C durante 5 min. con irradiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo con iPrOH al 10%/DCM (3X75 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación en una columna Combi-flash de 40 g [(cargada en seco), eluyendo con de EtOAc al 50%:hexano a EtOAc al 100% después con MeOH al 4%/DCM al 36%/EtOAc] proporcionó 3-aminoespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexano]-7-carbonitrilo (47) como un sólido blanco (0,133g, 68%). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 293,0.

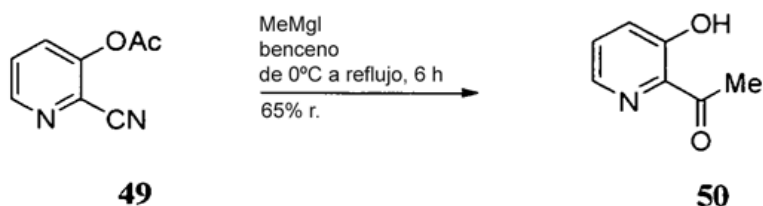
Ejemplo 25



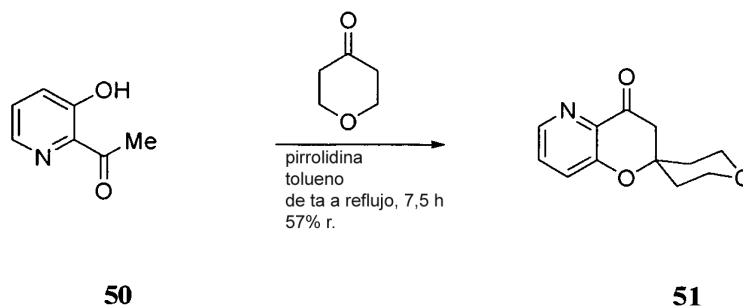
15 **N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6] pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina**



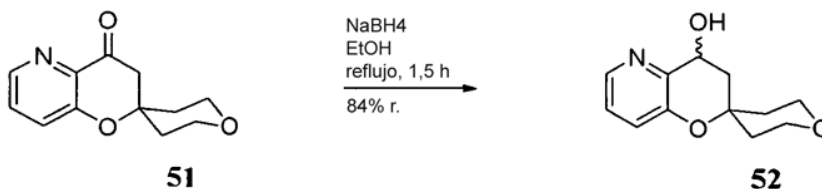
20 **Acetato de 2-cianopiridin-3-ilo (49)** Se añadió lentamente anhídrido acético (4,1 ml, 43,71 mmol) a una disolución agitada de 3-hidroxipicolonitrilo (5,0 g, 41,63 mmol) en piridina (15 ml) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche y entonces se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada (IX) y salmuera (IX), y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía Combi-flash (EtOAc/hexanos) dio acetato 2-cianopiridin-3-ilo (49) (6,5 g, 96,30% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (1 H, dd, J=4,7, 1,2 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=8,6, 1,2 Hz), 7,87 (1 H, dd), 2,42 (3 H, s).



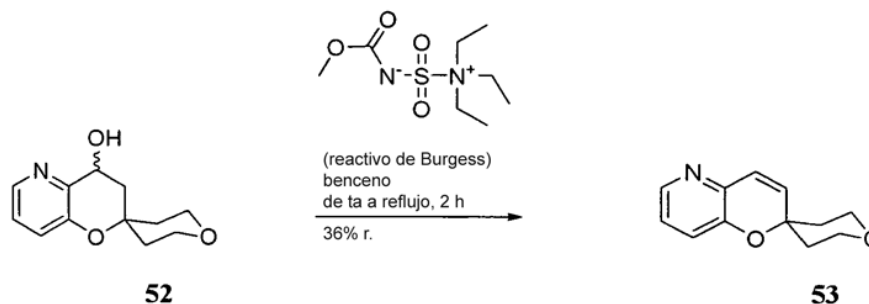
1-(3-Hidroxipiridin-2-il)etanona (50) Se cargó con yoduro de metilmagnesio en éter (67,0 ml, 200 mmol) un matraz de fondo redondo de 250 ml secado a la llama. Se agitó esta disolución en un baño de hielo-H₂O a medida que se introducía mediante una cánula acetato de 2-cianopiridin-3-ilo (49) (6,5 g, 40 mmol) en benceno (45 ml) a lo largo de un periodo de 40 min. Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 5,5 h, entonces se enfrió en un baño de hielo-H₂O y se extinguió cuidadosamente con disolución acuosa de NH₄Cl saturada. Se neutralizó cuidadosamente la fase acuosa con disolución acuosa de HCl 2 N y entonces se extrajo con EtOAc (2X). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1X) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La purificación mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) dio 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etanona (50) (3,6 g, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (1 H, s), 8,27 (1 H, dd, J=4,3, 1,6 Hz), 7,61 (1 H, dd, J=8,4, 4,3 Hz), 7,47 (1 H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 2,69 (3 H, s).



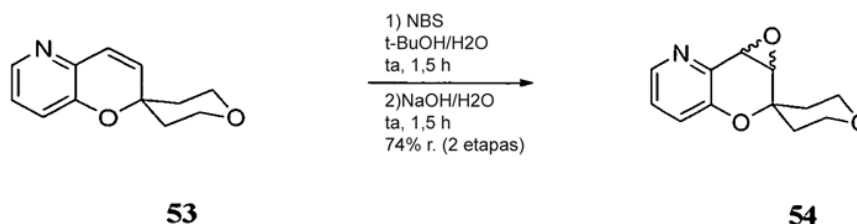
2,3,5,6-Tetrahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-(3'H)-ona (51) Se añadió gota a gota pirrolidina (5,5 ml, 66 mmol) a una disolución agitada de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etanona (50) (6,0 g, 44 mmol) y tetrahidro-4h-piran-4-ona (5,3 ml, 57 mmol) en tolueno (100 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Entonces se sometió a reflujo la mezcla en condiciones Dean-Stark durante 5,5 h. Se eliminaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-(3'H)-ona (51) (5,4 g, 57% de rendimiento) H-RMN CL-EM como un aceite rojizo que solidificó al mantenerse a ta. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (1 H, dd, J=3,3, 2,2 Hz), 7,55 - 7,62 (2 H, m), 3,62 - 3,73 (4 H, m), 2,99 (2 H, s), 1,72 - 1,89 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 220,0.



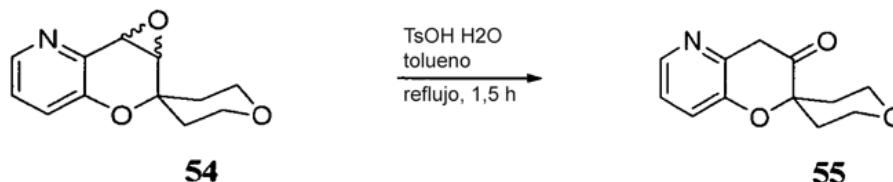
2,3,3',4',5,6-Hexahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-ol (52) Se añadió gota a gota una disolución de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-(3'H)-ona (51) (5,4 g, 24,63 mmol) en EtOH (45 ml) mediante un embudo de adición a una suspensión agitada de borohidruro de sodio (0,69 g, 18,47 mmol) en EtOH (15 ml) a ta. Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 1,5 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción, se vertió en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 2,3,3',4',5,6-hexahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-ol (52) (4,6 g, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (1 H, dd, J=3,9, 2,0 Hz), 7,17 - 7,27 (2 H, m), 5,45 (1 H, d, J=4,3 Hz), 4,63 - 4,71 (1 H, m), 3,60 - 3,73 (4 H, m), 2,17 (1 H, dd, J=14,1, 6,3 Hz), 1,97 (1 H, dd, J=14,1, 6,7 Hz), 1,59 - 1,86 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 222,1.



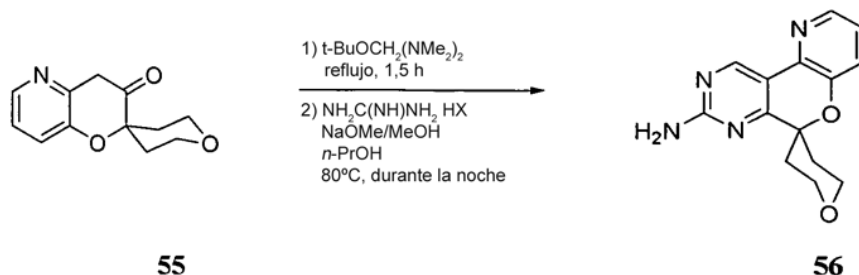
2,3,5,6-Tetrahydroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridina] (53) Se añadió reactivo de Burgess (1,6 g, 6,6 mmol) en una porción a una disolución agitada de 2,3,3',4',5,6-hexahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-4'-ol (52) (1,2 g, 5,5 mmol) en benceno (30 ml) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 20 min. y entonces se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaOH 2 N, se extrajo con EtOAc (3 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridina] (53) (0,40 g, 36% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,11 (1 H, dd, J=4,7, 1,6 Hz), 7,10 - 7,15 (1 H, m), 7,05 (1 H, dd, J=8,4, 4,7 Hz), 6,59 (1 H, d, J=10,6 Hz), 5,88 (1 H, d, J=9,8 Hz), 3,86 - 3,96 (2 H, m), 3,75 - 3,82 (2 H, m), 1,94 - 2,03 (2 H, m), 1,77 - 1,88 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 204,1.



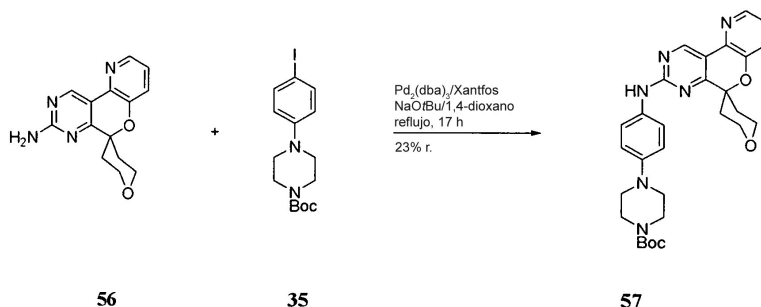
1a,2',3',5',6',7b-Hexahidroespiro[oxireno[4,5]pirano[3,2-b]piridina-2,4'-pirano] (54) Se añadió NBS (0,85 g, 4,8 mmol) en 4 porciones a lo largo de un periodo de 10 min. a una disolución agitada de (53) (0,81 g, 4,0 mmol) en disolventes mixtos de t-BuOH (10 ml) y agua (14 ml) y se agitó a ta durante 3 h. Entonces, se añadió una disolución de NaOH (0,236 g, 5,90 mmol) en agua (12 ml) y se agitó a ta durante 100 min. Se extrajo el producto en t-butilmetil éter (2 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 1a,2',3',5',6',7b-hexahidroespiro[oxireno[4,5]pirano[3,2-b]piridin-2,4'-pirano] (54) (0,77 g, 88% de rendimiento) como una película incolora que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,14 (1 H, dd, J=4,5, 1,8 Hz), 7,11 - 7,20 (2 H, m), 4,07 (1 H, d, J=4,3 Hz), 3,85 - 3,97 (2 H, m), 3,63 - 3,77 (2 H, m), 3,54 (1 H, d, J=4,3 Hz), 1,96 - 2,03 (2 H, m), 1,71 - 1,82 (1 H, m), 1,42 (1 H, dd, J=14,1, 2,3 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 220,0.



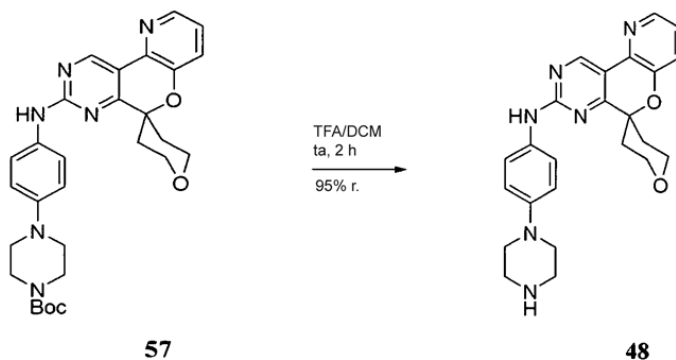
2,3,5,6-Tetrahydroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-3'(4'H)-ona (55) Se sometió a reflujo una disolución de 1a,2',3',5',6',7b-hexahidroespiro[oxireno[4,5]pirano[3,2-b]piridin-2,4'-pirano] (54) (0,77 g, 3,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,73 g, 3,9 mmol) en tolueno (50 ml) durante 1,5 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla de reacción en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y entonces se extrajo con EtOAc (3 X). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-3'(4'H)-ona (55) (0,66 g, 86% de rendimiento) como una película oscura que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 220,0.



2,3,5,6-Tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina (56) Se calentó una disolución de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,2'-pirano[3,2-b]piridin]-3'(4'H)-ona (55) (0,61 g, 2,78 mmol) en terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (1,15 ml, 5,6 mmol) a 105°C durante 1,5 h entonces se bajó hasta 80°C. Se añadieron secuencialmente N-propanol (15 ml), clorhidrato de guanidina (1,33 g, 13,9 mmol) y metanolato de sodio (1,9 ml, 8,3 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla de reacción en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (3 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina (56) (150 mg) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,10 (1 H, s), 8,25 (1 H, dd, J=4,7, 1,2 Hz), 7,30 (1 H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,15 (1 H, dd, J=8,2, 4,7 Hz), 5,24 (2 H, s), 3,88 - 4,01 (4 H, m), 2,26 - 2,40 (2 H, m), 1,81 - 1,92 (2 H, m, J=14,1, 2,0 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 271,0.

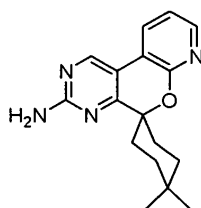
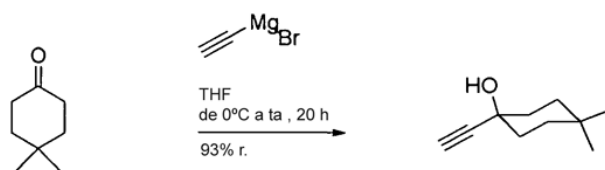


4-(4-(2,3,5,6-Tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato (57) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 10 ml con 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina (56) (0,12 g, 0,44 mmol), 4-(4-yodofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,26 g, 0,67 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (4,1 mg, 0,0044 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (7,7 mg, 0,013 mmol) y t-butoxido de sodio (60 mg, 0,62 mmol). Entonces, se sometió al matraz a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N₂. Entonces, se introdujo 1,4-dioxano (3 ml) a través de una jeringa bajo N₂. Se agitó entonces la mezcla bruta resultante a reflujo durante 17 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se sometió a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 4-(4-(2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato (57) puro (0,055 g, 23% de rendimiento) como una película amarilla clara, que se usó en la siguiente etapa. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 531,2.

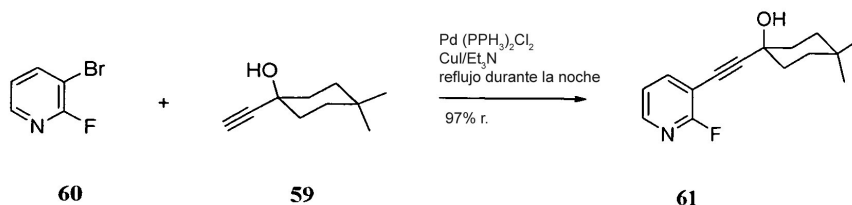


N-(4-(1-Piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina (48)

Se agitó una mezcla de 4-(4-(2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato (57) (0,055 g, 0,10 mmol) y TFA (2,00 ml, 26 mmol) en DCM (15 ml) a ta durante 2 h. Tras eliminar los compuestos volátiles a vacío, se disolvió el residuo en EtOAc, se vertió en hielo y disolución acuosa de NaOH 2 N, y se extrajo con EtOAc (2 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con EtOAc/hexanos para dar N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina (48) (0,050 g) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,89 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J=4,7, 1,6 Hz), 7,66 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,55 (1 H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, dd, J=8,2, 4,7 Hz), 6,98 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,81 - 3,97 (4 H, m), 3,02 - 3,11 (4 H, m), 2,85 - 2,95 (4 H, m), 2,20 - 2,33 (2 H, m), 1,91 (2 H, d, J=13,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 432,1.

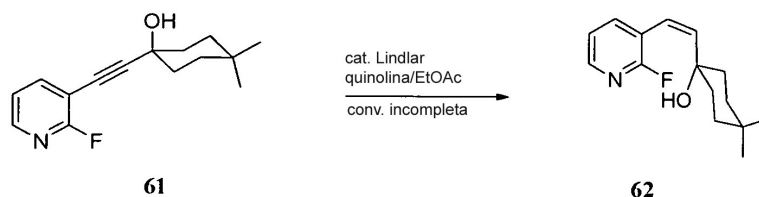
Ejemplo 26**58****4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina****59**

1-Etinil-4,4-dimetilciclohexanol (59) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml seco con bromuro de etinilmagnesio, disolución 0,5 M en THF (105 ml, 52 mmol). Se enfrió esta disolución en un baño de hielo-H₂O mientras se añadía gota a gota una disolución de 4,4-dimetilciclohexanona (6,0 g, 48 mmol) en THF (100 ml) a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 20 min. Se agitó la mezcla resultante a 0°C y entonces se calentó gradualmente hasta temperatura ambiental durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 1-etinil-4,4-dimetilciclohexanol (59) (6,7 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanquecino (el producto tiende a sublimarse). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,24 (1 H, s), 3,31 (1 H, s), 1,50 - 1,69 (4 H, m), 1,22 - 1,40 (4 H, m), 0,87 (6 H, d, J=3,1 Hz).

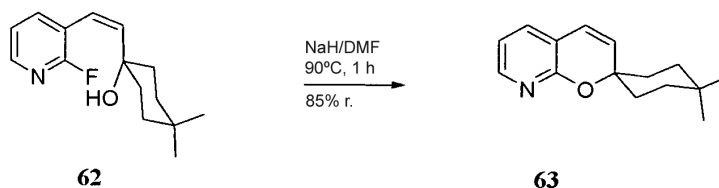
**60****59****61**

1-(2-(2-Fluoropiridin-3-il)etinil)-4,4-dimetilciclohexanol (61) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml con 1-etinil-4,4-dimetilciclohexanol (59) (6,7 g, 44 mmol), trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (ii) (1,4 g, 2,0 mmol), y yoduro de cobre(i) (0,76 g, 4,0 mmol) seguido de trietilamina (100 ml, 716 mmol). Se purgó el matraz entonces con N₂ durante 10 min. antes de introducir 3-bromo-2-fluoropiridina (60) (7,00 g, 40 mmol). Se continuó la purga con N₂ durante 15 min. y se agitó la mezcla resultante a 105°C durante la noche. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de Celite y se lavó la torta con DCM (500 ml). Se concentró a vacío el filtrado y se sometió el residuo bruto a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 1-(2-(2-fluoropiridin-3-il)etinil)-4,4-dimetilciclohexanol (61) (9,5 g, 97% de rendimiento) como un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,12 - 8,19 (1 H, m), 7,79 - 7,86 (1 H, m), 7,14 - 7,19 (1 H, m), 2,05 (1 H,

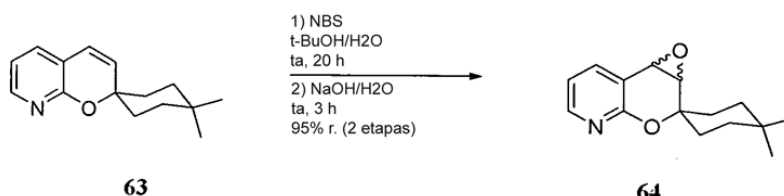
s), 1,90 - 1,98 (2 H, m), 1,80 - 1,88 (2 H, m), 1,40 - 1,60 (4 H, m), 0,97 (6 H, d, J=3,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 248,1



(Z)-1-(2-(2-Fluoropiridin-3-il)vinil)-4,4-dimetilciclohexanol (62) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 1 l con 1-(2-(2-fluoropiridin-3-il)vinil)-4,4-dimetilciclohexanol (61) (3,5 g, 14 mmol) disuelto en EtOAc (70 ml) y quinolina (1,7 ml, 14 mmol). Se purgó brevemente el matraz con N₂ antes de añadir el catalizador Lindlar (Pd al 5% en CaCO₃ contaminado con Pb) (1,5 g, 14 mmol). Se sometió la mezcla resultante a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con H₂ y entonces se sometió a hidrogenación por balón durante 5 h. Se añadió otro 1 equivalente de catalizador Lindlar (Pd al 5% en CaCO₃ contaminado con Pb) (1,5 g, 14 mmol) y se continuó la hidrogenación por balón a lo largo del fin de semana (2 días). Se extinguió la reacción con DCM (100 ml) seguido de filtración a vacío a través de una capa de Celite. Se lavó la torta meticulosamente con más DCM. Después de la concentración a vacío, se sometió el residuo a cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar (Z)-1-(2-(2-fluoropiridin-3-il)vinil)-4,4-dimetilciclohexanol (62) (~1,6 g) como un líquido casi incoloro, (que contenía algo de material de partida sin reaccionar (61).) Este producto se usó en la siguiente etapa. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 250,1

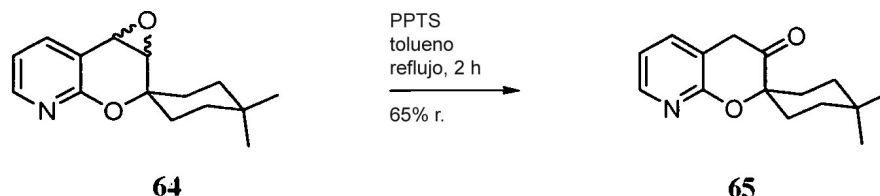


4,4-Dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (63) Se añadió hidruro de sodio, (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,40 g, 11 mmol) en una porción a una disolución agitada a ta de (Z)-1-(2-(2-fluoropiridin-3-il)vinil)-4,4-dimetilciclohexanol (62) impuro (2,2 g, 8,8 mmol) en DMF (90 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 5 min. y entonces se calentó a 90°C durante 1 h. Después del enfriamiento, se vertió la mezcla en disolución acuosa de NaHCO₃ saturada helada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) dio 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (63) (0,7 g, ~85% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,02 (1 H, dd, J=5,1, 2,0 Hz), 7,25 (1 H, dd, J=7,0, 2,0 Hz), 6,80 (1 H, dd, J=7,0, 5,1 Hz), 6,31 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,70 (1 H, d, J=9,8 Hz), 1,92 - 2,04 (2 H, m), 1,73 - 1,84 (2 H, m), 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,19 - 1,30 (2 H, m), 1,01 (3 H, s), 0,95 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 230,2

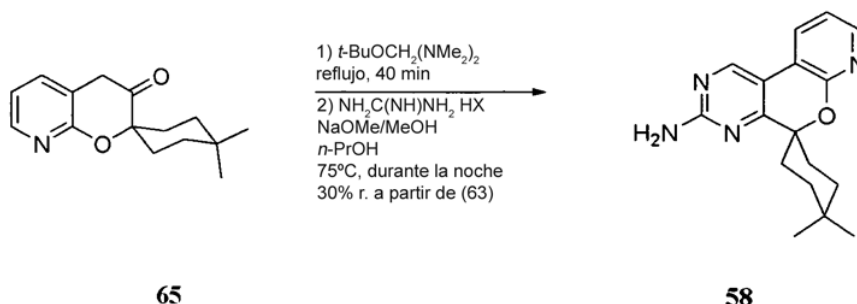


4,4-Dimetil-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[4,5]pirano[2,3-b]piridina] (64) Se añadió NBS (0,62 g, 3,5 mmol) en 2 porciones a lo largo de un periodo de 10 min. a una disolución agitada de 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (63) (0,70 g, 3,1 mmol) en un disolvente mixto de t-BuOH (20 ml) y H₂O (10 ml) a ta. Se continuó la agitación a ta hasta que la CL-EM mostró la finalización de la formación de bromohidrina. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (0,37 g, 9,2 mmol) (10 ml) a la mezcla de reacción. La agitación a ta continuó durante 3 h momento en el que la CL-EM mostró la finalización de la formación de epóxido. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (3 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el 4,4-dimetil-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[4,5]pirano[2,3-b]piridina] (64) bruto (0,88 g, > 95% de

rendimiento) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,22 (1 H, dd, $J=5,1$, 2,0 Hz), 7,69 (1 H, dd, $J=7,3$, 2,0 Hz), 6,92 (1 H, dd, $J=7,2$, 5,0 Hz), 3,90 (1 H, d, $J=4,2$ Hz), 3,55 (1 H, d, $J=4,2$ Hz), 2,07 - 2,12 (1 H, m), 1,81 - 1,92 (2 H, m), 1,61 - 1,73 (2 H, m), 1,49 - 1,56 (1 H, m), 1,36 - 1,41 (1 H, m), 1,20 - 1,26 (1 H, m), 1,02 (3 H, s), 0,98 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 246,1

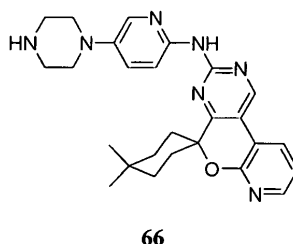


4,4-Dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-3'(4'H)-ona (65) Se calentó a reflujo una disolución de 4,4-dimetil-1a',7b'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-oxireno[4,5]pirano[2,3-b]piridina] (64) (0,75 g, 3,1 mmol) y tosilato de piridinio (0,88 g, 3,5 mmol) en tolueno (20 ml) durante 2 h. Después del enfriamiento, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de NaHCO_3 saturada (3 X) seguido de salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-3'(4'H)-ona (65) bruta (0,53 g, 71% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,23 (1 H, dd, $J=4,9$, 1,8 Hz), 7,46 (1 H, dd, $J=7,4$, 2,0 Hz), 7,02 (1 H, dd, $J=7,4$, 5,1 Hz), 3,61 (2 H, s), 1,75 - 1,97 (4 H, m), 1,61 - 1,69 (2 H, m), 1,24 - 1,32 (2 H, m), 1,02 (3 H, s), 0,97 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 246,1, Calculado 246,14.

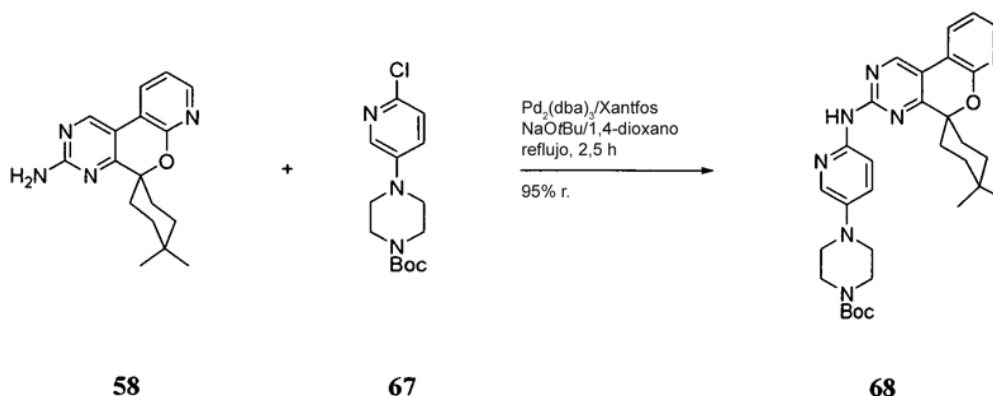


4,4-Dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (58) Se calentó a reflujo una disolución de 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-3'(4'H)-ona (65) (0,88 g, 3,6 mmol) y terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (1,6 ml, 7,9 mmol) en 2,5 ml de THF durante 30 min. Después de un breve enfriamiento, se añadieron secuencialmente n-propanol (15 ml), clorhidrato de guanidina (2,1 g, 22 mmol) y metóxido de sodio en MeOH (4,37 M) (2,5 ml, 11 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 85°C durante 40 min. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de NaHCO_3 saturada (1 X) seguido de salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) dio 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (58) (0,23 g, 30% de rendimiento a partir del compuesto (63)) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,61 (1 H, s), 8,19 (1 H, dd, $J=4,9$, 2,0 Hz), 7,89 (1 H, dd, $J=7,6$, 2,0 Hz), 7,01 (1 H, dd, $J=7,6$, 4,9 Hz), 5,26 (2 H, s a), 2,11 - 2,20 (2 H, m), 1,82 - 1,97 (4 H, m), 1,27 - 1,34 (2 H, m), 1,05 (3 H, s), 1,02 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 297,0.

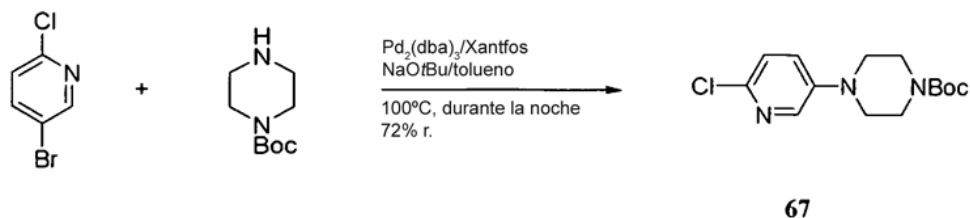
Ejemplo 27



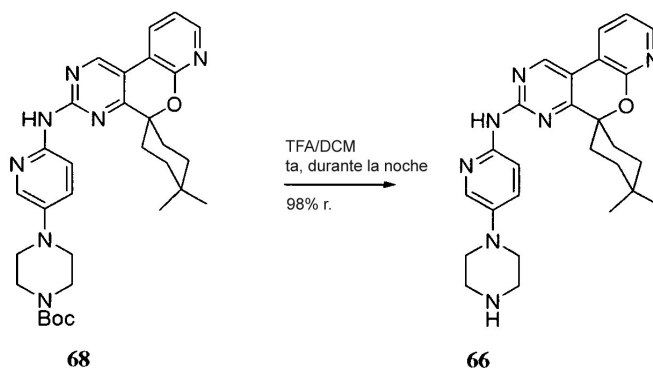
4,4-dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina



4-(6-((4,4-Dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-il)amino)-3-piridinil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (**68**) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 25 ml con 4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (**58**) (56 mg, 189 μ mol), 4-(6-cloropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (**67**) (68 mg, 227 μ mol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (o) (8,7 mg, 9,4 μ mol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno (14 mg, 24 μ mol), 1,4-dioxano (2 ml) y terc-butóxido de sodio (54 mg, 567 μ mol). Se sometió el recipiente a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N_2 antes de añadir 1,4-dioxano bajo N_2 . Se agitó la mezcla a reflujo bajo N_2 durante 2,5 h momento en el que la CL-EM mostró la finalización. Tras eliminar los compuestos volátiles, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 4-(6-((4,4-dimetilespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-il)amino)-3-piridinil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (**68**) (100 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 558,3.



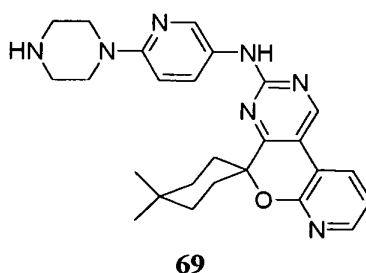
4-(6-Cloropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (**67**) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml con 5-bromo-2-cloropiridina (11,4 g, 59,2 mmol), 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (11,0 g, 59,2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (0,542 g, 0,592 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,03 g, 1,78 mmol) y t-butóxido de sodio (8,54 g, 88,9 mmol). Se sometió al matraz a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N_2 antes de introducir tolueno (100 ml) bajo N_2 . Se agitó la mezcla resultante a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento, se purificó el producto mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 4-(6-cloropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (**66**) (12,7 g, 72,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,08 (1 H, d, J=3,2 Hz), 7,43 (1 H, dd, J=8,8, 3,2 Hz), 7,31 (1 H, d, J=8,8 Hz), 3,42 - 3,49 (4 H, m), 3,14 - 3,21 (4 H, m), 1,42 (9 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 298,1



4,4-Dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (66) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26.9 mmol) a una disolución agitada de 4-(6-(

amina (66) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,9 mmol) a una disolución agitada de 4-(6-((4,4-dimetilspiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin-3'-il)amino)-3-piridinil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (68) (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (8 ml) a ta y se agitó durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de HCl 4 N, se extrajo con i-PrOH al 10%/cloroformo (3 X) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración a vacío, se trituró el residuo con EtOAc/hexanos para dar 4,4-dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (66) pura (80 mg, 98% de rendimiento) (93% r. en 2 etapas) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,29 (1 H, dd, J=7,6, 1,7 Hz), 8,11 (1 H, dd, J=4,9, 2,0 Hz), 8,03 (1 H, d, J=9,3 Hz), 8,00 (1 H, d, J=2,9 Hz), 7,40 (1 H, dd, J=9,2, 3,1 Hz), 7,12 (1 H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 3,00 - 3,09 (4 H, m), 2,82 - 2,90 (4 H, m), 2,09 - 2,19 (2 H, m), 1,81 (2 H, d, J=13,4 Hz), 1,66 - 1,77 (2 H, m), 1,30 (2 H, d, J=13,0 Hz), 1,01 (6 H, d, J=2,0 Hz). EM-CLEM-ESI (POS). M/Z. M+1: Hallado 458,0.

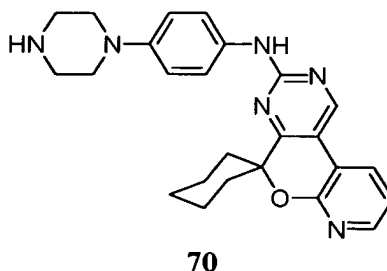
Ejemplo 28



4,4-dimetil-N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (sal de tri-TFA)

Se preparó el compuesto del título (69) a partir del compuesto (58) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *MeOH-d4*) (tomado como una sal de TFA) δ ppm 8,97 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, J=2,7 Hz), 8,35 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 8,17 (1 H, dd, J=9,4, 2,7 Hz), 8,13 (1 H, dd, J=5,3, 1,8 Hz), 7,19 - 7,27 (2 H, m), 3,80 - 3,90 (4 H, m), 3,38 - 3,45 (4 H, m), 2,18 - 2,34 (2 H, m), 1,81 - 1,99 (4 H, m), 1,35 (2 H, d, J=13,7 Hz), 1,06 (6 H, d, J=2,7 Hz). CLEM-ESI (POS). M/Z. M+1: Hallado 458,2.

Ejemplo 29

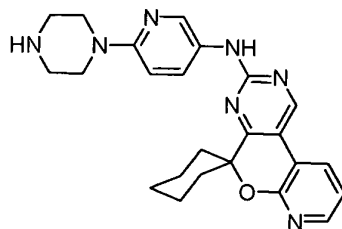


N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

Se preparó el compuesto del título (70) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (400

MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,67 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,26 (1 H, dd, *J*=7,8, 2,0 Hz), 8,10 (1 H, dd, *J*=4,9, 1,8 Hz), 7,59 (2 H, d, *J*=9,0 Hz), 7,11 (1 H, dd, *J*=7,4, 5,1 Hz), 6,89 (2 H, d, *J*=9,4 Hz), 2,95 - 3,03 (4 H, m), 2,79 - 2,87 (4 H, m), 1,20 - 1,97 (10 H, m). CLEM-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: Hallado 429,2.

Ejemplo 30

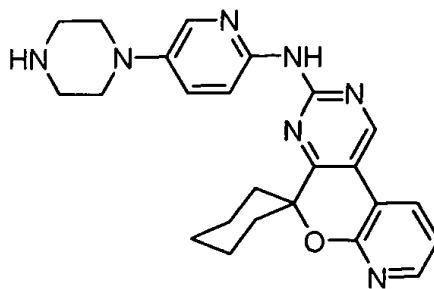


71

N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

Se preparó el compuesto del título (71) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,67 (1 H, s), 8,99 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, *J*=2,7 Hz), 8,26 (1 H, dd, *J*=7,6, 1,8 Hz), 8,10 (1 H, dd, *J*=4,9, 1,8 Hz), 7,87 (1 H, dd, *J*=9,4, 2,7 Hz), 7,11 (1 H, dd, *J*=7,6, 4,9 Hz), 6,81 (1 H, d, *J*=9,0 Hz), 3,31 - 3,35 (4 H, m), 2,74-2,83 (4 H, m), 1,26-1,96 (10 H, m). CLEM-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: Hallado 430,1.

Ejemplo 31

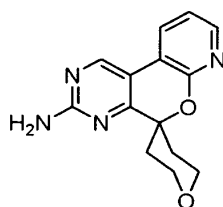


72

N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

Se preparó el compuesto del título (72) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 10,61 (1 H, s a), 9,13 (1 H, s), 8,86 (2 H, s a), 8,37 (1 H, dd, *J*=7,6, 1,7 Hz), 8,17 (1 H, dd, *J*=4,9, 1,7 Hz), 8,07 (1 H, d, *J*=2,9 Hz), 7,96 (1 H, d, *J*=9,0 Hz), 7,77 (1 H, dd, *J*=9,4, 2,6 Hz), 7,16 (1 H, dd, *J*=7,6, 4,9 Hz), 3,35-3,42 (4 H, m), 3,23 - 3,32 (4 H, m), 1,89-2,00 (4 H, m), 1,72-1,86 (3 H, m), 1,64 (2 H, d a, *J*=9,3 Hz), 1,25-1,42 (1 H, m). CLEM-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: Hallado 430,1.

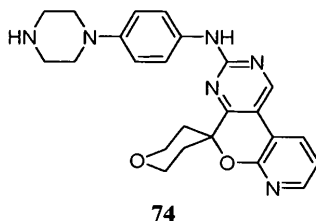
Ejemplo 32



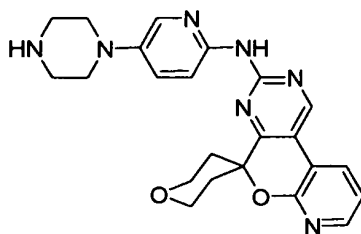
73

2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

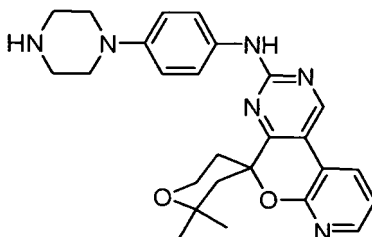
Se preparó el compuesto del título (73) usando química similar a la descrita en el ejemplo 26. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8,87 (1 H, s), 8,22 (1 H, dd, *J*=7,4, 2,0 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J*=4,9, 1,8 Hz), 7,05 - 7,13 (3 H, m), 3,72 - 3,85 (4 H, m), 2,09 - 2,23 (2 H, m), 1,75 (2 H, d, *J*=12,1 Hz). CLEM-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: Hallado 271,1.

Ejemplo 33**74****N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina**

Se preparó el compuesto del título (74) a partir del compuesto (73) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,74 (1 H, s a), 9,03 (1 H, s), 8,29 (1 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 8,12 (1 H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 7,59 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 6,91 (2 H, d, J=9,4 Hz), 3,78 - 3,89 (4 H, m), 2,95 - 3,04 (4 H, m), 2,76 - 2,86 (4 H, m), 2,16 - 2,28 (2 H, m), 1,76 - 1,88 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 431,2

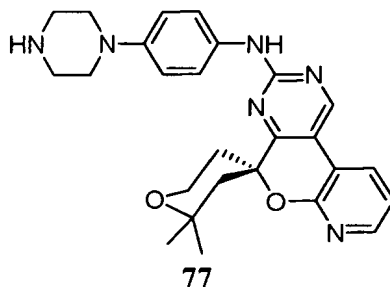
Ejemplo 34**75****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina**

Se preparó el compuesto del título (75) a partir del compuesto (73) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,90 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 8,33 (1 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 8,14 (1 H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 7,97 - 8,06 (2 H, m), 7,46 (1 H, dd, J=9,0, 3,1 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=7,4, 5,1 Hz), 3,79 - 3,90 (4 H, m), 3,00 - 3,09 (4 H, m), 2,79 - 2,90 (4 H, m), 2,15 - 2,31 (2 H, m), 1,71 - 1,90 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 432,2.

Ejemplo 35**76****2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina (racémica)**

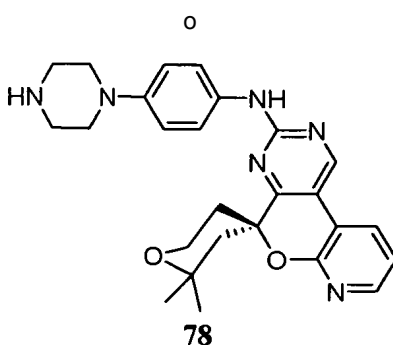
Se preparó el compuesto del título (76) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,73 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 8,29 (1 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 8,13 (1 H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 7,58 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=7,4, 4,7 Hz), 6,90 (2 H, d, J=9,4 Hz), 4,00 - 4,13 (1 H, m), 3,73 (1 H, dd, J=11,7, 3,9 Hz), 2,91 - 3,03 (4 H, m), 2,78 - 2,88 (4 H, m), 2,26 - 2,37 (1 H, m), 1,79 - 1,90 (3 H, m), 1,45 (3 H, s), 1,12 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 459,2.

Ejemplo 36



(4S)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

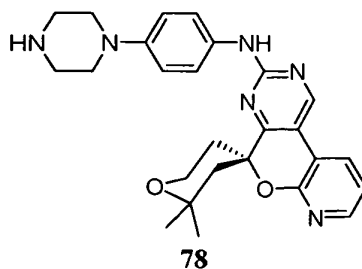
5



(4R)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

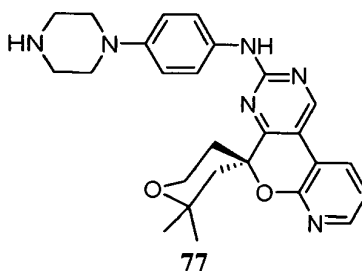
Se preparó el compuesto del título (77) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,76 (2H, s a), 8,32 (1H, dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 8,15 (1H, dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 1,9 Hz), 7,66 (2H, d a, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 4,9 Hz), 7,00 (2H, d a, J = 9,1 Hz), 4,09 (1H, dt, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 1,7 Hz), 3,74 (1H, ddd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 5,4 Hz, J₃ = 1,5 Hz), 3,30 (4H, m), 3,26 (4H, m), 2,33 (1H, ddd, J₁ = 13,5 Hz, J₂ = 14,2 Hz, J₃ = 5,4 Hz), 1,87 (3H, m), 1,46 (3H, s), 1,13 (3H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 459,2.

Ejemplo 37



(4R)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

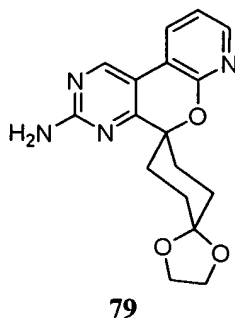
o



(4S)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

5 Se preparó el compuesto del título (78) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,73 (2H, s a), 8,30 (1H, dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 1,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 1,9 Hz), 7,65 (2H, d a, J = 9,1 Hz), 7,14 (1H, dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 4,7 Hz), 6,99 (2H, d a, J = 9,0 Hz), 4,07 (1H, dt, J₁ = 11,9, J₂ = 1,7 Hz), 3,73 (1H, ddd, J₁ = 11,3 Hz, J₂ = 5,4 Hz, J₃ = 1,2 Hz), 3,29 (4H, m), 3,25 (4H, m), 2,23 (1H, ddd, J₁ = 13,4 Hz, J₂ = 14,5 Hz, J₃ = 5,7 Hz), 1,83 (3H, m), 1,45 (3H, s), 1,12 (3H, s); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 459,2.

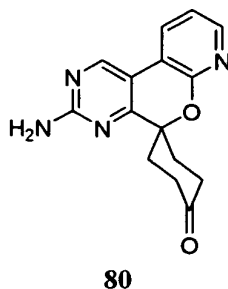
10 Ejemplo 38



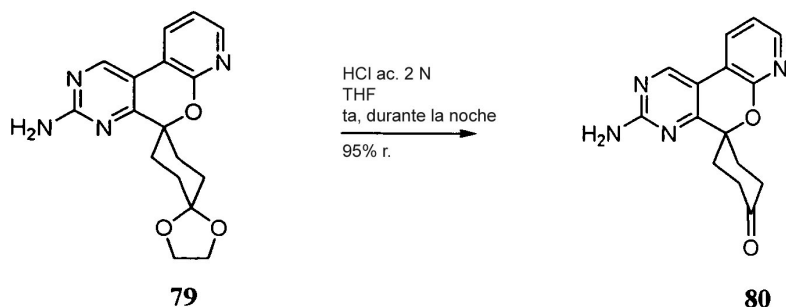
diespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',5'']-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3''-amina

15 Se preparó el compuesto del título (79) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (1 H, s), 8,20 (1 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 8,06 (1 H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 6,99 - 7,12 (3 H, m), 3,91 (4 H, s), 2,11 - 2,23 (2 H, m), 1,80 - 1,99 (4 H, m), 1,57 - 1,70 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 327,1

Ejemplo 39

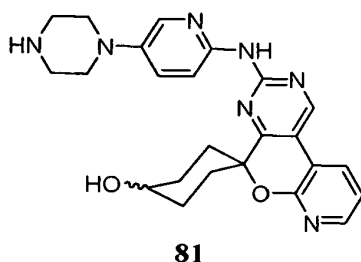


3'-amino-4H-espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ona



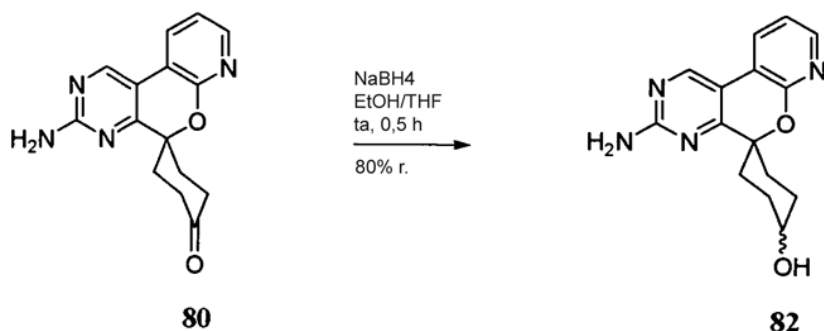
3'-Amino-4H-espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ona(80) Se agitó una disolución de di-espiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',5''-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3''-amina (79) (0,50 g, 1,5 mmol) en THF (40 ml) y HCl (acuoso 2 N, 20 ml, 20 mmol) a ta durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaOH 2 N y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (3 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con EtOAc/hexanos para dar 3'-amino-4H-espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ona (80) (0,41 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (1 H, s), 8,26 (1 H, dd, J=7,4, 2,0 Hz), 8,10 (1 H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,09 (2 H, s a), 2,63 - 2,78 (2 H, m), 2,12 - 2,42 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 283,0.

Ejemplo 40



3'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ol

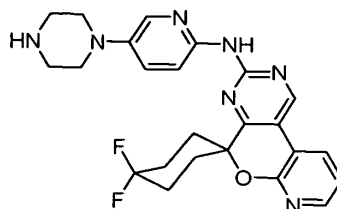
Se preparó el compuesto del título (81) a partir de (82) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,82 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,30 (1 H, dd, J=7,6, 2,0 Hz), 8,13 (1 H, dd, J=4,9, 1,7 Hz), 7,97 - 8,05 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd, J=9,0, 3,2 Hz), 7,13 (1 H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 4,72 (1 H, d, J=4,4 Hz), 3,48 - 3,59 (1 H, m), 3,03 - 3,07 (4 H, m), 2,81 - 2,88 (4 H, m), 1,92 - 2,06 (4 H, m), 1,64 - 1,80 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 446,2. (Nota: El producto es una mezcla 4,4:1 de 2 estereoisómeros basados en HPLC de fase inversa. Los datos de ¹H-RMN notificados son para el isómero principal).



3'-Amino-espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ol (82) Se añadió borohidruro de sodio (0,022 ml, 0,64 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 3'-amino-4H-espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ona (80) (0,18 g, 0,64 mmol) en un disolvente mixto de EtOH/THF (13 ml/5 ml) a ta. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 0,5 h. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y

disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (3 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 3'-aminoespiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ol (82) (0,15 g, 80% de rendimiento) como un sólido naranja. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,83 (1 H, s), 8,19 (1 H, dd, $J=7,5, 1,8$ Hz), 8,06 (1 H, dd, $J=4,9, 1,7$ Hz), 7,08 (1 H, dd, $J=7,5, 5,0$ Hz), 7,02 (2 H, s a), 4,69 (1 H, d, $J=4,6$ Hz), 3,43-3,56 (1 H, m), 1,82-1,98 (4 H, m), 1,64-1,77 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 285,0.

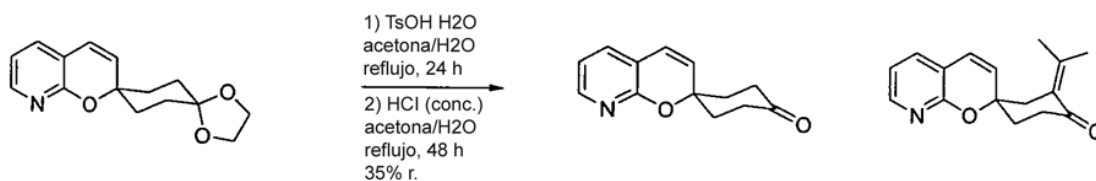
Ejemplo 41



83

4,4-difluoro-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina

Se preparó el compuesto del título (83) a partir de (87) usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,68 (1 H, s a), 9,60 (2 H, s a), 9,25 (1 H, s), 8,51 (1 H, dd, $J=7,8, 2,0$ Hz), 8,25 (1 H, dd, $J=4,9, 1,8$ Hz), 8,14 (1 H, dd, $J=9,4, 2,7$ Hz), 8,05 (1 H, d, $J=2,7$ Hz), 7,82 (1 H, d, $J=9,4$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J=7,6, 4,9$ Hz), 3,39 - 3,57 (4 H, m), 3,25 (4 H, s a), 2,03 - 2,37 (8 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 466,1

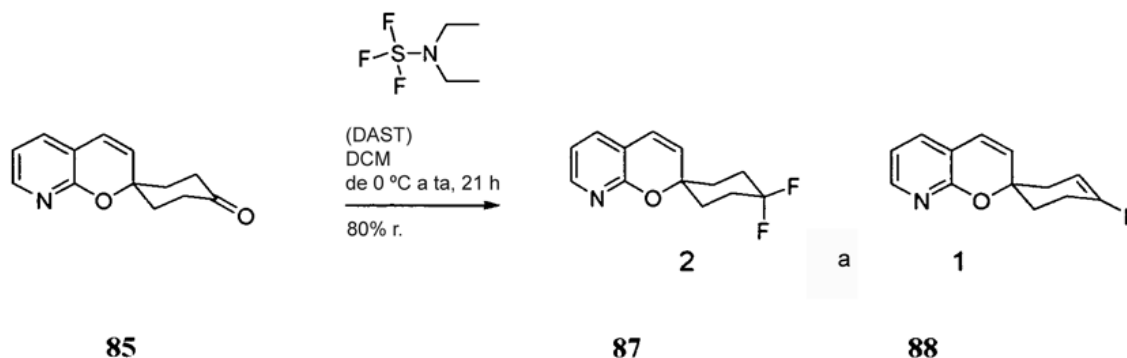


84

85

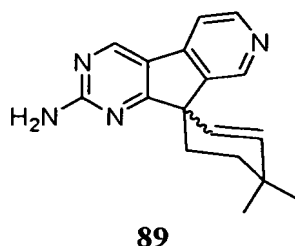
86

4H-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-4-ona (85) Se sometió a refluxo una disolución de diespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-pirano[2,3-b]piridina] (84) (1,0 g, 3,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (3,7 g, 19 mmol) en acetona (50 ml) y H_2O (2 ml) durante 18 h. Se añadió HCl concentrado (4 ml) y se continuó sometiendo a refluxo durante otras 24 h hasta que la reacción mostró finalización mediante HPLC. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla de reacción en hielo y una mezcla de disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y disolución acuosa de NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de NaHCO_3 saturada (1 X) seguido de salmuera (1 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía en columna Combi-flash (1ª columna, MeOH/DCM) para dar un producto secundario, 3-(1-metiletilideno)-4H-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-4-ona (86) (0,20 g, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. Se combinaron las fracciones de elución rápida de la 1ª columna, se concentraron a vacío y se purificó el residuo en otra serie de cromatografía en columna Combi-flash (2ª columna, EtOAc/hexanos) para dar la 4H-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-4-ona (85) deseada (0,29 g, 35% de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 8,08 (1 H, dd, $J=5,0, 1,8$ Hz), 7,35 (1 H, dd, $J=7,2, 1,8$ Hz), 6,90 (1 H, dd, $J=7,3, 5,1$ Hz), 6,44 (1 H, d, $J=9,8$ Hz), 5,67 (1 H, d, $J=9,5$ Hz), 2,94 - 3,09 (2 H, m), 2,43 - 2,53 (2 H, m), 2,27 - 2,36 (2 H, m), 1,90 - 2,01 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 216,1

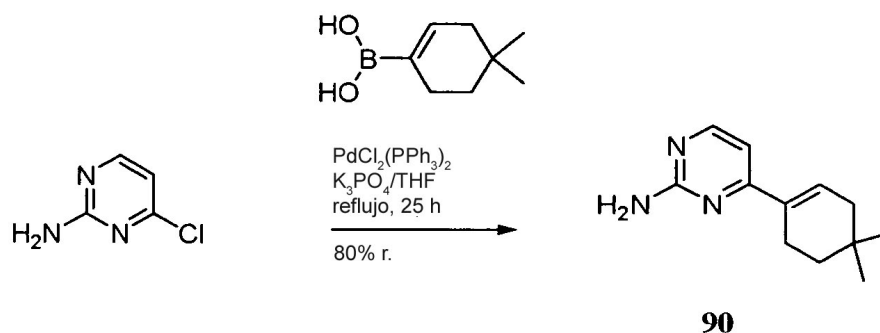


4,4-Difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (87) Se añadió DAST (0,36 ml, 2,7 mmol) a una disolución helada agitada de 4H-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridin]-4-ona (85) (0,29 g, 1,3 mmol) en DCM (30 ml) bajo N₂. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta ta y se agitó a temperatura ambiental durante 21 h. Se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con DCM (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar una mezcla 2:1 de 4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (87) y 4-fluoro-espiro[ciclohex-3-eno-1,2'-pirano[2,3-b]piridina] (88) (0,25 g, 80% de rendimiento). Se llevó este material a la siguiente etapa sin separación. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 238,1.

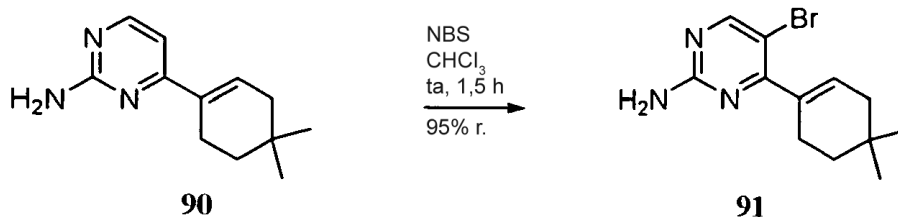
Ejemplo 42



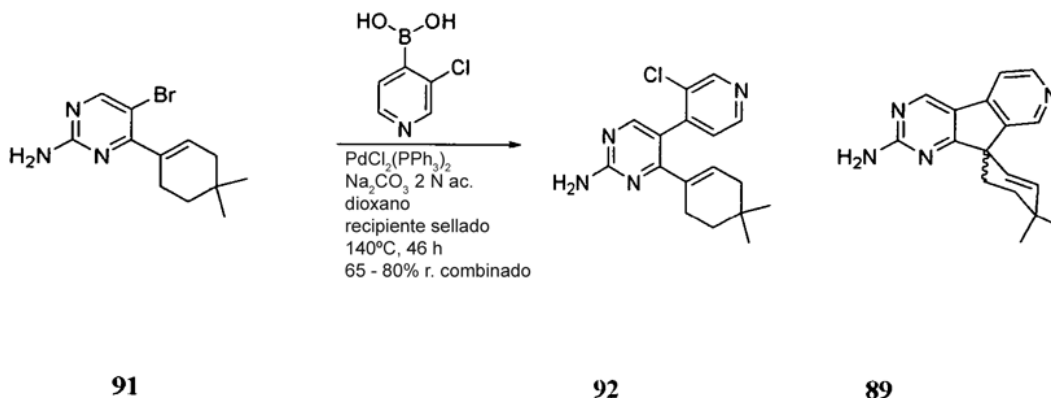
4,4-dimetil-espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica)



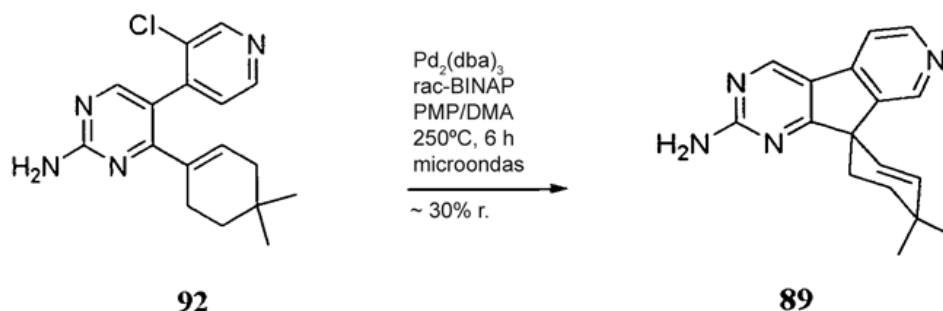
4-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (90) Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 25 ml con 4-cloropirimidin-2-amina (0,80 g, 6,2 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohex-1-enilborónico (1,0 g, 6,5 mmol), trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (ii) (0,14 g, 0,19 mmol) y fosfato tripotásico (1,4 g, 6,5 mmol). Entonces, se sometió al matraz a 3 ciclos de evacuación y llenado de nuevo con N₂ antes de añadir THF (10 ml) bajo N₂. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 25 h. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (3 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (90) (1,0 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (1 H, d, J=5,1 Hz), 6,73 - 6,79 (1 H, m), 6,66 (1 H, d, J=5,1 Hz), 6,38 (2 H, s a), 2,30 - 2,40 (2 H, m), 1,96 - 2,05 (2 H, m), 1,44 (2 H, t, J=6,5 Hz), 0,92 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 204,1.



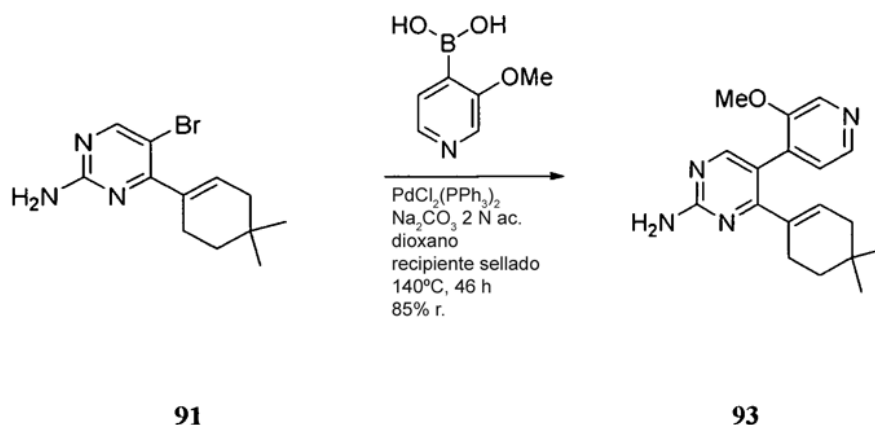
5-Bromo-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (91) Se añadió N-bromosuccinimida (482 mg, 2706 μmol) a una disolución agitada de 4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (90) (0,55 g, 2706 μmol) en CHCl_3 (5 ml) y se agitó a ta durante 1,5 h. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 5-bromo-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (91) (790 mg) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,31 (1 H, s), 5,92 - 6,09 (1 H, m), 5,17 (2 H, s a), 2,28 - 2,46 (2 H, m), 1,92 - 2,06 (2 H, m), 1,51 (2 H, t, $J=6,5$ Hz), 1,01 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 282,0.



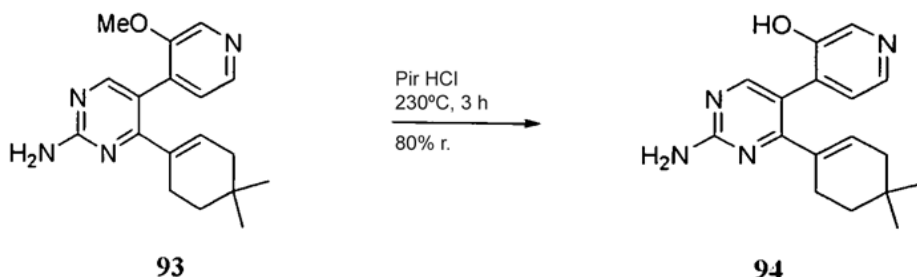
4,4-Dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) y 5-(3-cloropiridin-4-il)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (92) Se cargó un recipiente de presión de 75 ml con 5-bromo-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (91) (0,64 g, 2,3 mmol), ácido 3-cloropiridin-4-ilborónico (1,2 g, 7,9 mmol) y trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (ii) (0,48 g, 0,68 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Se agitó la mezcla y se purgó con N_2 durante 5 min. Entonces, se introdujo carbonato de sodio (disolución ac. 2 M, 7,9 ml, 16 mmol) y se continuó la purga durante 5 min. adicionales. Se selló el recipiente y se calentó a 140°C durante 46 h. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla a través de una capa de Celite. Se lavó meticulosamente la torta de filtrado con EtOAc y H_2O . Se añadió disolución acuosa de NaHCO_3 saturada al filtrado y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 X). Se lavó la fase orgánica combinada con disolución acuosa de HCl 2 N (2 X). Se extrajo la fase acuosa combinada con EtOAc (1 X), entonces se basificó con disolución acuosa de NaOH 4 N helada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo tras la concentración a vacío mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar el producto principal 5-(3-cloropiridin-4-il)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (92) (0,47 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,67 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, $J=4,7$ Hz), 8,16 (1 H, s), 7,20 (1 H, d, $J=5,5$ Hz), 5,71 - 5,81 (1 H, m), 2,26 - 2,39 (2 H, m), 1,70 - 1,81 (2 H, m), 1,42 (2 H, t, $J=6,5$ Hz), 0,86 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 315,1. Se obtuvo como producto secundario 4,4-dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) (0,035 g, 5,5% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



4,4-Dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) Se cargó un recipiente de reacción de microondas con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (99 mg, 0,11 mmol), 2-(difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)naftalen-1-il)naftaleno (134 mg, 0,22 mmol) y una disolución de 5-(3-cloropiridin-4-il)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (92) (85 mg, 0,27 mmol) en DMA (3,6 ml). Se purgó el recipiente con N_2 durante 3 min. antes de introducir 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (244 μl , 1,35 mmol). Después de la purga con N_2 durante 3 min., se tapó el recipiente y se sometió a condición de microondas (6 h a 250°C). Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 4,4-dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) (54 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, *MeOH-d4*) (tomado como una sal de TFA) δ ppm 9,01 (1 H, s), 8,59 – 8,65 (2 H, m), 8,20 (1 H, dd, $J=6,1, 1,0$ Hz), 6,03 (1 H, d, $J=9,8$ Hz), 5,13 (1 H, d, $J=9,8$ Hz), 2,13 – 2,27 (2 H, m), 1,72 – 1,96 (2 H, m), 1,24 (6 H, d, $J=7,0$ Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 279,1.



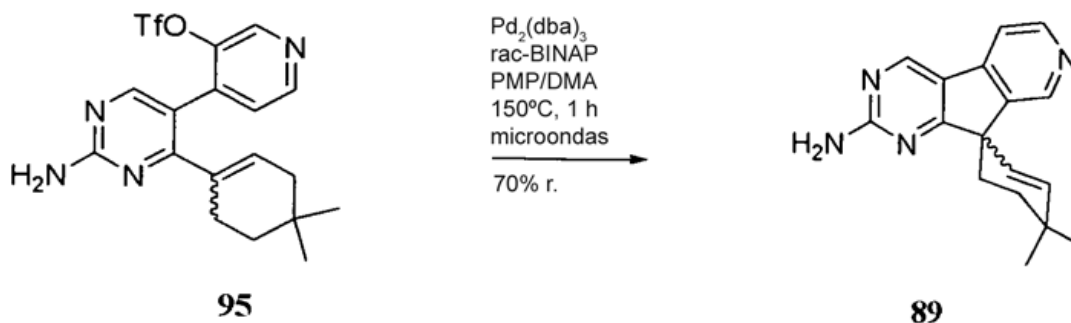
4-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-5-(3-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-amina (93) Se cargó un recipiente de presión de 75 ml con ácido 3-metoxipiridin-4-ilborónico (2,93 g, 19,1 mmol) y trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (ii) (0,448 g, 0,638 mmol) seguido de una disolución de 5-bromo-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-2-amina (91) (1,80 g, 6,38 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). Se purgó la mezcla con N_2 durante 5 min. y se introdujo carbonato de sodio, disolución ac. 2 M (22,3 ml, 44,7 mmol). Se continuó la purga con N_2 durante 5 min. adicionales. Se selló el recipiente y se calentó a 135°C durante 22 h. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-(3-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-amina (93) (1,56 g, 78,8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,25 – 8,31 (2 H, m), 8,14 (1 H, s), 7,11 (1 H, d, $J=4,7$ Hz), 5,54 – 5,62 (1 H, m), 5,08 (2 H, s a), 3,85 (3 H, s), 2,24 – 2,34 (2 H, m), 1,69 – 1,74 (2 H, m), 1,39 (2 H, t, $J=6,3$ Hz), 0,85 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z , $M+1$: Hallado 311,2.



5 **4-(2-Amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-ol (94)** Se agitó en un baño de aceite una mezcla de 4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-(3-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-amina (93) (0,24 g, 0,77 mmol) y clorhidrato de piridina (0,72 g, 6,2 mmol) a 235°C durante 3 h. Después del enfriamiento, se absorbió el sólido bruto mediante disolución acuosa de NH₄Cl saturada y EtOAc. Después de que se separaron las fases, se extrajo la acuosa con EtOAc (1 X). Se basificó la fase acuosa con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada helada y se extrajo con i-PrOH al 10%/cloroformo (3 X). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 4-(2-amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-ol (94) (0,18 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz, *MeOH-d*₄) δ ppm 8,13 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J=4,9 Hz), 7,19 (1 H, d, J=4,9 Hz), 5,51 - 5,56 (1 H, m), 2,34 - 2,40 (2 H, m), 1,65 - 1,72 (2 H, m), 1,41 (2 H, t, J=6,4 Hz), 0,87 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 297,1.

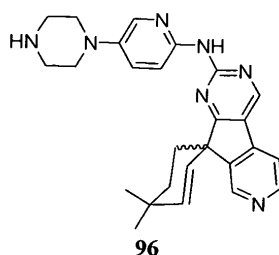


15 **Trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-il (95)** Se añadió N-feniltriflimida (0,36 g, 1,0 mmol) a una disolución enfriada con hielo agitada de 4-(2-amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-ol (94) (0,10 g, 0,34 mmol), trietilamina (0,19 ml, 1,3 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (cantidad catalítica) en THF (12 ml) y a 0°C durante 5 min. y después a ta durante 1,5 h. Se concentró a vacío la mezcla sin calentamiento y se purificó mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-ilo (95) (0,11 g, 76% de rendimiento) como un sólido cristalino casi incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,64 (1 H, d, J=4,7 Hz), 8,57 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J=5,1 Hz), 5,47 - 5,53 (1 H, m), 5,43 (2 H, s a), 2,39 (2 H, s a), 1,67 - 1,73 (2 H, m), 1,42 (2 H, t, J=6,3 Hz), 0,87 (6 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 429,1.



4,4-Dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) Se cargó un recipiente de reacción de microondas con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (o) (0,062 g, 0,068 mmol), 2-(difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)naftalen-1-il)naftaleno (0,084 g, 0,14 mmol) y una disolución de trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)pirimidin-5-il)piridin-3-ilo (95) (0,29 g, 0,68 mmol) en DMA (3,5 ml). Se purgó el recipiente con N₂ durante 3 min. antes de introducir 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (0,61 ml, 3,4 mmol) mediante una jeringa. Después de la purga con N₂ durante 3 min. adicionales, se tapó el recipiente y se sometió a condición de microondas (1 h a 150°C). Se filtró la mezcla de producto bruto a través de una capa de Celite. Se concentró a vacío el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 4,4-dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) (89) (0,13 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

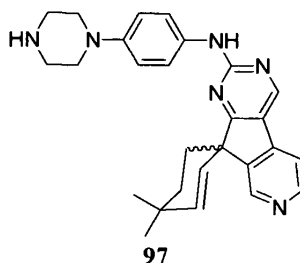
Ejemplo 43



4,4-dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica)

Se preparó el compuesto del título (96) a partir del compuesto (89) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,37 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 8,79 (1 H, d, J=6,1 Hz), 8,42 (1 H, d, J=5,9 Hz), 7,97 - 8,07 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, J=9,3 Hz), 6,11 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,20 (1 H, d, J=9,8 Hz), 3,50 - 3,55 (4 H, m), 3,42 - 3,47 (4 H, m), 2,18 - 2,32 (2 H, m), 1,99 - 2,08 (1 H, m), 1,81 - 1,90 (1 H, m), 1,29 (6 H, d, J=3,4 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 440,2.

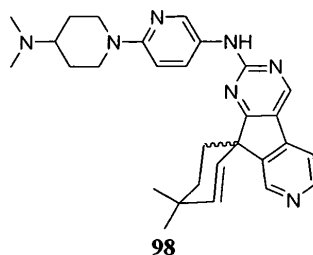
Ejemplo 44



4,4-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica)

Se preparó el compuesto del título (97) a partir del compuesto (89) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,12 (1 H, s), 8,61 - 8,71 (2 H, m), 8,24 (1 H, d, J=6,3 Hz), 7,74 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,04 (2 H, d, J=9,0 Hz), 6,08 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,17 (1 H, d, J=9,8 Hz), 3,40 (8 H, s), 1,64 - 2,45 (4 H, m), 1,28 (6 H, d, J=2,0 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 439,1.

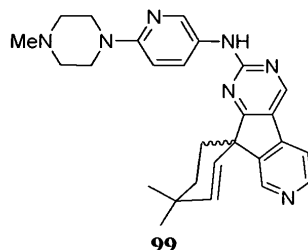
Ejemplo 45



N-(6-(4-(dimetilamino)-1-piperidinil)-3-piridinil)-4,4-dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica)

Se preparó el compuesto del título (98) a partir del compuesto (89) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *MeOH-d4*) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,20 (1 H, s), 8,54 - 8,80 (3 H, m), 8,31 (1 H, d, J=6,3 Hz), 8,20 (1 H, dd, J=9,4, 2,7 Hz), 7,26 (1 H, s a), 6,07 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,17 (1 H, d, J=9,8 Hz), 4,41 (2 H, d, J=13,7 Hz), 3,50 - 3,59 (1 H, m), 3,09 - 3,21 (2 H, m), 2,91 (6 H, s), 1,69 - 2,33 (8 H, m), 1,26 (6 H, d, J=6,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 482,2.

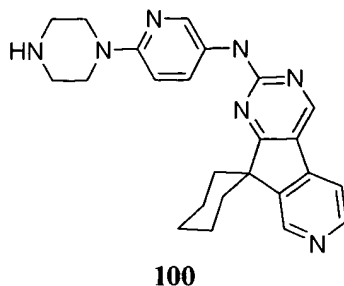
Ejemplo 46



4,4-dimetil-N-(6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica)

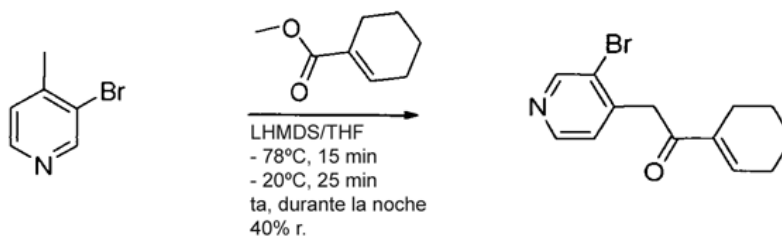
Se preparó el compuesto del título (99) a partir de (89) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *MeOD-d3*) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,16 (1 H, s), 8,66 - 8,75 (2 H, m), 8,61 (1 H, d, J=2,7 Hz), 8,29 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,12 (1 H, dd, J=9,0, 2,7 Hz), 7,03 (1 H, d, J=9,4 Hz), 6,08 (1 H, d, J=9,8 Hz), 5,17 (1 H, d, J=9,8 Hz), 4,29 (4 H, s a), 3,61 (4 H, s), 2,99 (3 H, s), 1,65 - 2,46 (4 H, m), 1,27 (6 H, d, J=7,4 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 454,3.

Ejemplo 47



N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina

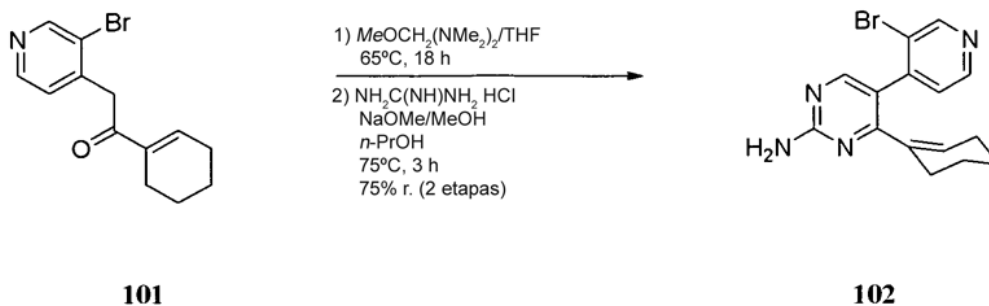
Se preparó el compuesto del título (100) a partir del compuesto (104) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d6*) δ 10,34 (1H, s a), 9,28 (1H, s), 9,13 (1H, s), 8,83 (2H, s a), 8,82 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,57 (1H, s a), 8,33 (1H, d, J = 6,1Hz), 8,05 (1H, s a), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,68 (4H, m), 3,21 (4H, m), 2,15 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,75 (6H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 414,2.



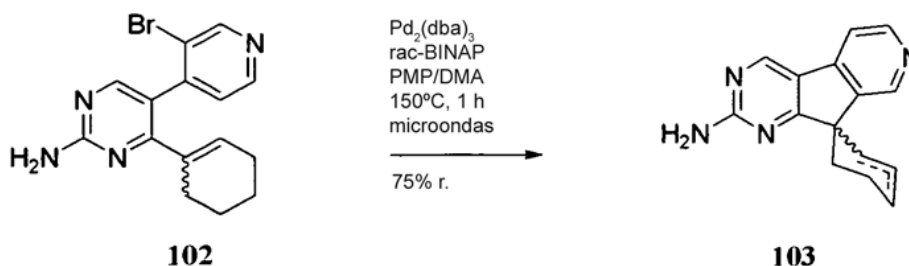
101

2-(3-Bromopiridin-4-il)-1-ciclohexeniletanona (101) Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en THF) (21 ml, 21 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. a una disolución agitada de 3-bromo-4-metilpiridina (3,0 g, 17 mmol) en THF (15 ml) enfriada en un baño de acetona-hielo seco. Se agitó la mezcla resultante durante 10 min. antes de reemplazar el baño de acetona-hielo seco por baño de hielo-sal (-20°C). Se continuó la agitación durante 20 min. adicionales. Se añadió una disolución de 1-(carbometoxi)ciclohexeno (3,3 ml, 24 mmol) en THF (15 ml) a

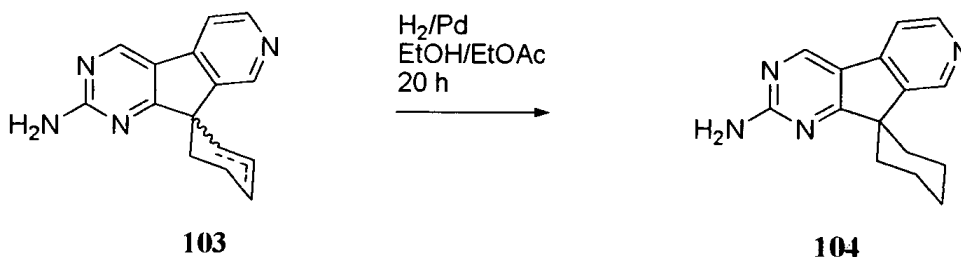
través de una jeringa a esta temperatura. Se dejó que la mezcla resultante se calentara lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NH_4Cl saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2-(3-bromopiridin-4-il)-1-ciclohexeniletanona (101) (2,0 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 8,71 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, $J=5,1$ Hz), 7,17 (1 H, d, $J=4,7$ Hz), 7,02 - 7,11 (1 H, m), 4,13 (2 H, s), 2,22 - 2,40 (4 H, m), 1,55 - 1,77 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 280,0.



5-(3-Bromopiridin-4-il)-4-ciclohexenilpirimidin-2-amina (102) Se agitó una disolución de 2-(3-bromopiridin-4-il)-1-ciclohexeniletanona (101) (0,64 g, 2,3 mmol) y metoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (1,7 ml, 11 mmol) en THF (2 ml) a 65°C (baño de aceite) durante la noche. Se añadieron secuencialmente clorhidrato de guanidina (2,2 g, 23 mmol), n-propanol (9 ml) y metóxido de sodio (disolución 4,37 M en MeOH) (3,7 ml, 16 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 75°C durante 3 h. Después del enfriamiento, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 5-(3-bromopiridin-4-il)-4-ciclohexenilpirimidin-2-amina (102) (0,57 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8,73 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, $J=4,9$ Hz), 8,07 (1 H, s), 7,41 (1 H, d, $J=4,9$ Hz), 5,55 - 5,61 (1 H, m), 2,31 - 2,44 (2 H, m), 1,90 (2 H, s a), 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,48 - 1,61 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 331,0.



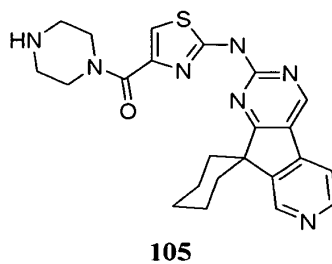
Espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina y espiro[ciclohex-3-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (103) Se cargó un recipiente de reacción de microondas con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,03 mmol), 2-(difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)naftalen-1-il)naftaleno (36 mg, 0,06 mmol) y una disolución de 5-(3-bromopiridin-4-il)-4-ciclohexenilpirimidin-2-amina (A) (95 mg, 0,29 mmol) en DMA (2,5 ml). Se purgó el recipiente con N_2 durante 3 min. antes de introducir 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (0,26 ml, 1,4 mmol) mediante una jeringa. Después de una purga de nitrógeno durante 3 min., se tapó el recipiente y se sometió a condición de microondas (1 h a 150°C). Se filtró el producto bruto a través de una capa de Celite y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar (103) (54 mg, 75% de rendimiento) como una mezcla 5:3 de isómeros, espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina y espiro[ciclohex-3-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 251,2.



Espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (104)

5 Se hidrogenó la mezcla isomérica (103) (90 mg) en un disolvente mixto de EtOH (10 ml) y EtOAc (6 ml) bajo una atmósfera de H₂ en presencia de paladio (10% en peso (base seca) en carbón activado, ~1,9 mg, 18 μmol) durante un periodo de 20 h. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se concentró a vacío para dar espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (104) (74 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,91 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=5,1 Hz), 7,50 (1 H, dd, J=5,1, 0,8 Hz), 5,53 (2 H, s a), 1,55 - 2,15 (10 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 253,1.

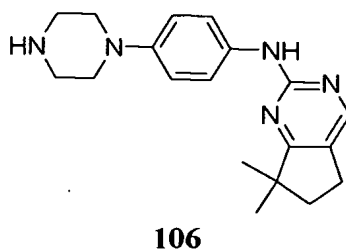
Ejemplo 48



N-(4-(1-piperazinilcarbonil)-1,3-tiazol-1-il)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina

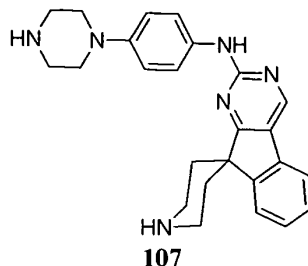
15 Se preparó el compuesto del título (105) a partir del compuesto (104) usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,05 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,73 (1H, s), 5,20 (1H, s a), 3,39 (4H, m), 2,80 (4H, m), 2,18 (2H, s a), 2,14 (2H, s), 1,98 (2H, s a), 1,81 (2H, s a), 1,59 (2H, s a), véanse los rotámeros presentes; CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 448,1.

Ejemplo 49

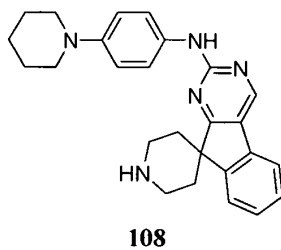


7,7-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

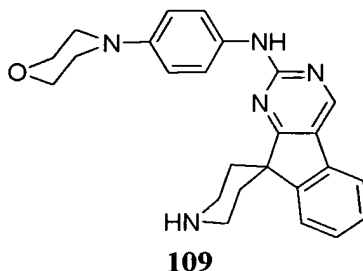
20 Se preparó el compuesto del título (106) a partir de 2,2-dimetilciclopentanona usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 324,2.

Ejemplo 50**N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina**

Se preparó el compuesto del título (107) a partir de N-BOC-1-[4-espiro-piperidin]-2-indanona disponible comercialmente usando química similar a la descrita en los ejemplos 26 y 27. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (1 H, s a), 8,86 (1 H, s), 7,53 - 7,82 (4 H, m), 7,23 - 7,38 (2 H, m), 6,89 (2 H, d, J=8,6 Hz), 3,43 - 3,53 (2 H, m), 2,91 - 3,07 (6 H, m), 2,77 - 2,87 (4 H, m), 1,75 - 1,86 (2 H, m), 1,56 - 1,67 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 413,2.

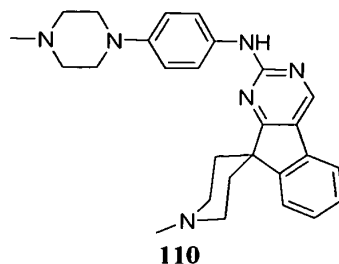
Ejemplo 51**N-(4-(1-piperidinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina**

Se preparó el compuesto del título (108) a partir de N-BOC-1-[4-espiro-piperidin]-2-indanona disponible comercialmente usando química similar a la descrita en el ejemplo 3. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (1H, s), 7,55-7,65 (4H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,18 (1H, s), 6,99 (2H, t, J = 9,3 Hz), 3,77 (1H, t a, J = 10), 3,47 (1H, s a), 3,31 (1H, t a, J = 9,6 Hz), 3,18-3,22 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 4,3), 3,10 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,07 (1H, m), 2,17 (1H, t a, J = 10,8 Hz), 2,07 (1H, t a, J = 10,0 Hz), 1,85 (1H, d a, J = 13,0 Hz), 1,72-1,77 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 1,56-1,60 (1H, m), 1,50-1,55 (1H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 412,1

Ejemplo 52**N-(4-(4-morfolinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina**

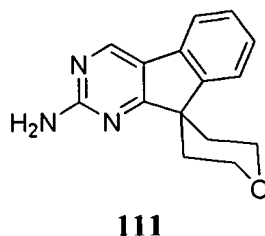
Se preparó el compuesto del título (109) a partir de N-BOC-1-[4-espiro-piperidin]-2-indanona disponible comercialmente usando química similar a la descrita en el ejemplo 3. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,66 (1 H, s), 9,16 (1 H, d, J=10,5 Hz), 8,95 (1 H, s), 8,69 (1 H, q, J=10,0 Hz), 7,82 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,62 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,47 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,34 - 7,39 (1 H, m), 7,01 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,79 - 3,90 (2 H, m), 3,75 - 3,79 (4 H, m), 3,47 (2 H, d, J=12,7 Hz), 3,03 - 3,15 (4 H, m), 2,25 - 2,36 (2 H, m), 1,78 (2 H, d, J=13,9 Hz); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 414,1

Ejemplo 53

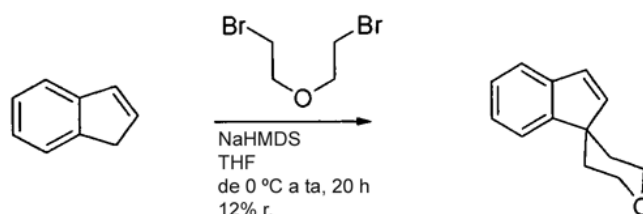
**1'-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina**

5 Se preparó el compuesto del título (110) a partir del compuesto 107 en el ejemplo 50 mediante bis-alquilación con yoduro de metilo. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 441,2

Ejemplo 54

**2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina**

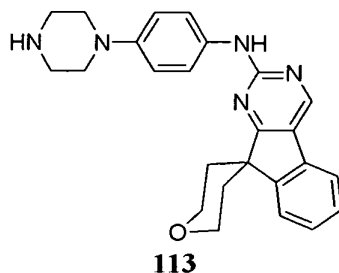
10 Se preparó el compuesto del título (111) a partir del compuesto 112 usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,28 - 7,36 (1 H, m), 7,20 - 7,28 (1 H, m), 6,83 (2 H, s a), 4,32 - 4,45 (2 H, m), 3,80 - 3,94 (2 H, m), 1,88 - 2,03 (2 H, m), 1,50 - 1,66 (2 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 254,1

**112**

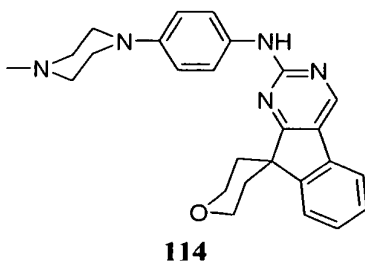
15 **2',3',5',6'-Tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano] (112)** Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca de 200 ml secado al horno con NaHMDS (disolución 1 M en THF) (67 ml, 67,2 mmol). Se agitó la disolución y se enfrió en un baño de hielo-H₂O mientras se añadía una disolución de indeno (3,7 g, 31,9 mmol) en THF (6 ml) bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2 h y entonces se introdujo mediante una cánula en una disolución agitada y enfriada con hielo de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (7,4 g, 31,9 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3 h y se dejó que se calentara hasta ta durante la noche. Tras el tratamiento final, se vertió la mezcla de reacción en hielo y disolución acuosa de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano] (112) (0,7 g, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,35 - 7,44 (2 H, m), 7,22 - 7,32 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J=5,9 Hz), 6,82 (1 H, d, J=5,5 Hz), 4,09 - 4,15 (2 H, m), 3,82 (2 H, td, J=11,9, 2,3 Hz), 2,24 (2 H, td), 1,30 - 1,37 (2 H, m).

20

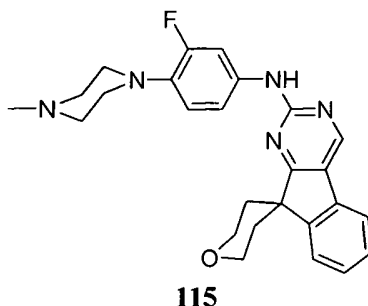
25

Ejemplo 55**N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina**

Se preparó el compuesto del título (113) a partir del compuesto 111 usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,58 - 7,70 (3 H, m), 7,26 - 7,41 (2 H, m), 6,89 (2 H, d, J=9,0 Hz), 4,36 - 4,47 (2 H, m), 3,85 - 3,96 (2 H, m), 2,93 - 3,03 (4 H, m), 2,77 - 2,88 (4 H, m), 1,97 - 2,08 (2 H, m), 1,62 (2 H, d, J=12,9 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 414,1.

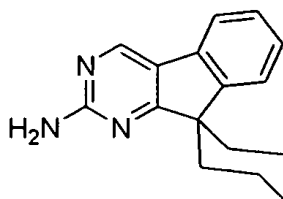
Ejemplo 56**N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina**

Se preparó el compuesto del título (114) a partir del compuesto 112 usando química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 3. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,70 (1 H, s a), 9,63 (1 H, s), 8,91 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,74 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,67 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,38 (1 H, dt, J=7,5, 1,0 Hz), 7,32 (1 H, dt, J=7,5, 1,2 Hz), 7,01 (2 H, d, J=9,3 Hz), 4,37 - 4,46 (2 H, m), 3,93 (2 H, dt, J=11,3, 4,2 Hz), 3,78 (2 H, d, J=13,2 Hz), 3,54 (2 H, d, J=12,0 Hz), 3,12 - 3,28 (2 H, m), 2,93 (2 H, t, J=12,1 Hz), 2,88 (3 H, d, J=2,9 Hz), 2,04 (2 H, ddd, J=13,8, 9,8, 4,3 Hz), 1,64 (2 H, d a, J=13,4 Hz); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 428,2.

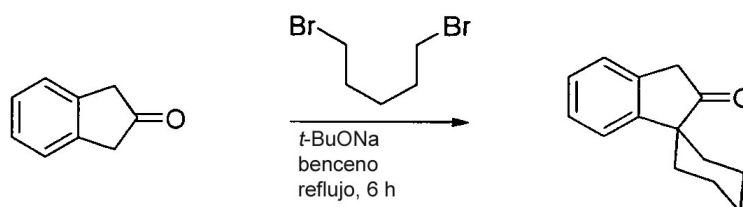
Ejemplo 57**N-(3-fluoro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina**

Se preparó el compuesto del título (115) a partir del compuesto 112 usando química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 3. ¹H-RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,90 (1 H, s), 9,73 (1 H, s a), 8,97 (1 H, s), 7,87 (1 H, dd, J=15,3, 2,3 Hz), 7,81 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,68 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,52 (1 H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,39 (1 H, ddd, J=7,5, 1,1 Hz), 7,34 (1 H, ddd, J=7,5, 1,2 Hz), 7,06 - 7,14 (1 H, m), 4,37 - 4,46 (2 H, m), 3,94 (2 H, dt, J=11,4, 4,2, 4,2 Hz), 3,52 (2 H, d, J=12,2 Hz), 3,45 (2 H, d, J=13,2 Hz), 3,23 (2 H, q, J=10,7 Hz), 3,00 (2 H, t, J=11,9 Hz), 2,88 (3 H, d, J=3,4 Hz), 2,05 (2 H, ddd, J=13,9, 10,0, 4,3 Hz), 1,64 (2 H, d a, J=13,9 Hz); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 446,2.

Ejemplo 58

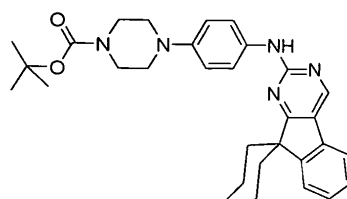
**116****espiro[ciclohexano-1,9'-indeno[2,1-d]pirimidin]-2'-amina**

5 Se preparó el compuesto del título (116) a partir del compuesto 117 usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,59 (1 H, s), 7,62 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,34 (1 H, td, J=7,4, 1,2 Hz), 7,28 (1 H, td, J=7,5, 1,0 Hz), 5,25 (2 H, s a), 2,06 - 2,19 (2 H, m), 1,62 - 1,90 (8 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 252,1

**117**

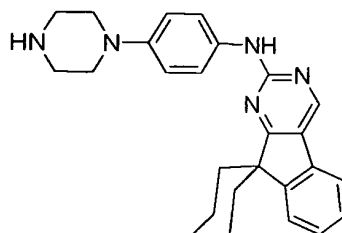
10 **Espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-2'(3'H)-ona (117)** Se añadió 1,5-dibromopentano a una disolución agitada de 2-indanona (7,0 g, 53,0 mmol) y t-BuONa (12 g, 125 mmol) en benceno (60 ml) a ta. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 6 h. Después del enfriamiento, se vertió la mezcla en hielo y disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (2 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía en columna Combi-flash (Et₂O/hexanos) para dar
15 espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-2'(3'H)-ona (117) impura (0,32 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 59

**118****terc-butyl 4-(4-(espiro[ciclohexano-1,9'-indeno[2,1-d]pirimidin]-2'-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato**

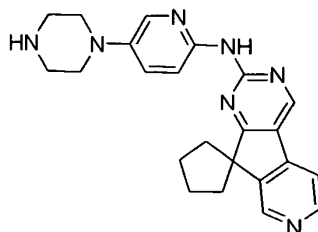
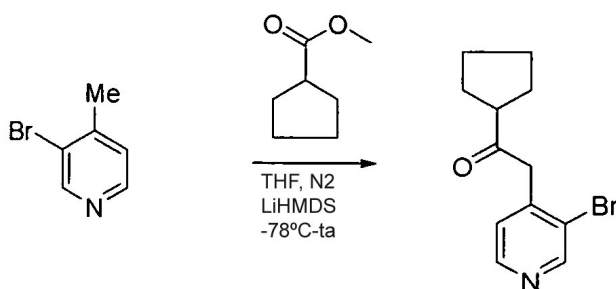
20 Se preparó el compuesto del título (118) a partir del compuesto 116 usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,68 (1 H, s), 7,54 - 7,66 (4 H, m), 7,28 - 7,38 (2 H, m), 7,13 (1 H, s a), 6,98 (2 H, d, J=8,8 Hz), 3,61 - 3,64 (4 H, m), 3,11 - 3,13 (4 H, m), 2,20 - 2,35 (2 H, m), 1,70 - 1,90 (8 H, m), 1,51 (9 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 512,2

Ejemplo 60

**119****N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohexano-1,9'-indeno[2,1-d]pirimidin]-2'-amina**

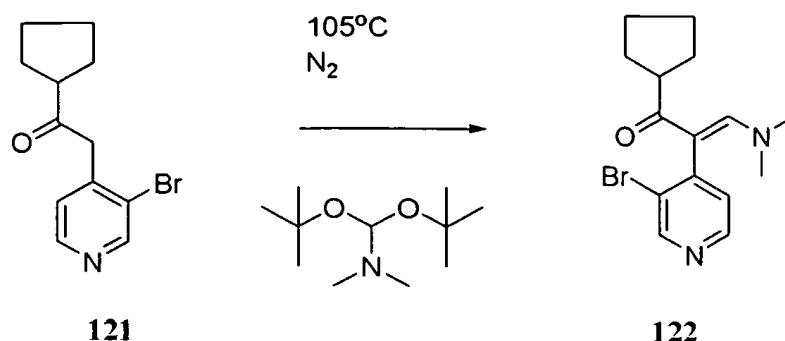
5 Se preparó el compuesto del título (119) a partir del compuesto 118 usando química similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,51 (1 H, s), 8,6 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,68 (2 H, d, J=9,6 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,34 (1 H, td, J=7,5, 1,0 Hz), 7,27 (1 H, td, J=7,4, 1,2 Hz), 6,89 (2 H, d, J=9,6 Hz), 2,97 - 3,00 (4 H, m), 2,83 - 2,85 (4 H, m), 2,23 - 2,33 (2 H, m), 1,87 (1 H, s), 1,60 - 1,80 (8 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 412,1

Ejemplo 61

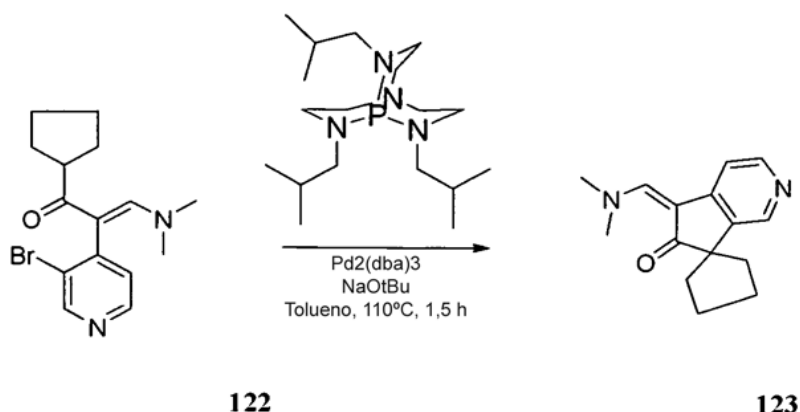
**120****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina****121**

15 **2-(3-Bromo-4-piridinil)-1-ciclopentiletanona (121)** Se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno LiHMDS (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 49,6 ml, 49,6 mmol) a una disolución de ciclopentanocarboxilato de metilo (3,630 g, 28,3 mmol) y 3-bromo-4-metilpiridina (2,62 ml, 23,6 mmol) en 10 ml de THF anhidro a lo largo de un periodo de 5 min. a -78°C. Después de 10 min. se dejó que se calentara la disolución hasta 20°C y se agitó durante 2 horas. Entonces, se enfrió la disolución en hielo-agua, antes de ajustar el pH a 4,5 con ácido cítrico al 25%. Después de la extracción con DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró para proporcionar 2-(3-bromo-4-piridinil)-1-ciclopentiletanona (121) (6,86 g, bruta). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 4,9Hz), 7,37 (H, d, J = 4,9 Hz), 4,07 (2H, s), 3,08 (1H, ddd, J₁ = 16,1 Hz, J₂ = 7,3 Hz, J₃ = 1,2 Hz), 1,80-1,85 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,55-1,59 (4H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 268,0

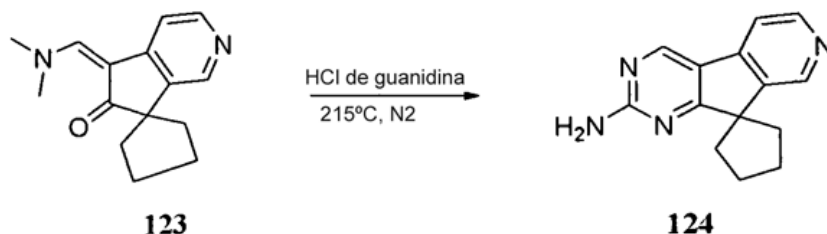
20



(2E)-2-(3-Bromo-4-piridinil)-1-ciclopentil-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (122) Se calentó una disolución de 2-(3-bromo-4-piridinil)-1-ciclopentiletanona (121) (6,86 g, 25,9 mmol) y terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (7,31 ml) a 105°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta 20°C y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna Combi-flash de 120 g (cargada en seco), eluyendo con EtOAc al 100%. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío para dar (2E)-2-(3-bromo-4-piridinil)-1-ciclopentil-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (122) (5,79 g, 76%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,64 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 4,9Hz), 2,71 (6H, s a), 1,40-1,72 (8H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 323,0.



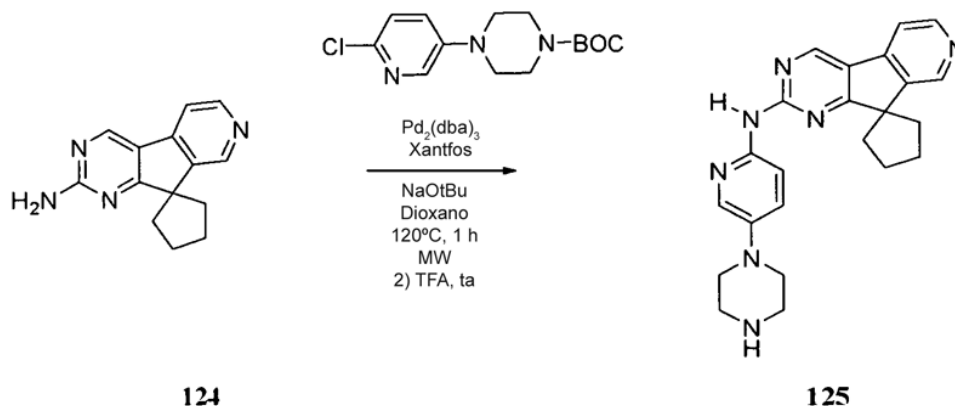
(3'Z)-3'-((Dimetilamino)metilideno)espiro[ciclopentano-1,1'-inden]-2'(3'H)-ona (123) Se añadió Pd2(dba)₃ (0,806 g, 0,879 mmol) y 2,8,9-triisobutyl-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano (0,603 g, 1,757 mmol) a una disolución desgasificada de 2-(3-bromopiridin-4-il)-1-ciclopentil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (122) (4,738 g, 14,63 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (4,23 g, 44 mmol) en 20 ml de tolueno anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la reacción hasta 110°C durante 1,5 h antes de enfriarse hasta 20°C y se concentró a vacío para dar principalmente (3'Z)-3'-((dimetilamino)metilideno)espiro[ciclopentano-1,1'-inden]-2'(3'H)-ona (123). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 243,1.



espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (124)

Se calentó una disolución de (3'Z)-3'-((dimetilamino)metilideno)-espiro[ciclopentano-1,1'-inden]-2'(3'H)-ona (123) (3,15 g, 14,63 mmol) y clorhidrato de guanidina (14,0 g, 146 mmol) en 50 ml de iPrOH a 215°C y se dejó que el disolvente se eliminara mediante destilación. Después de 5 minutos de calentamiento, se enfrió la mezcla hasta 20°C. Se añadieron 50 ml de H₂O y se sonicó la disolución para romper los sólidos. Después de la extracción con iPrOH al 10%/DCM se concentraron a vacío las fases orgánicas. Se purificó el residuo en una columna Combi-flash

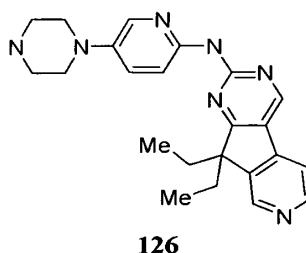
de 80 g (cargada en seco), eluyendo con un gradiente de DCM-MeOH al 6%/DCM. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo obtenido con Et₂O y después con acetona para dar espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (124) (0,824 g, 23%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 1,2 Hz), 7,11 (2H, s a), 2,05-2,10 (6H, m), 1,89-1,93 (2H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 239,1.



N-(5-(1-Piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina

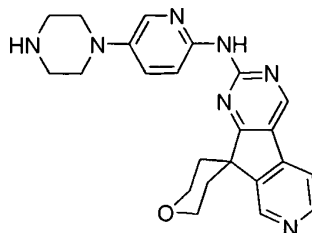
(125) Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,034 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,039 g, 0,068 mmol) a una disolución desgasificada de 4-(6-cloropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,41 mmol), espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (124) (0,081 g, 0,34 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,098 g, 1,0 mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la disolución hasta 120°C con irradiación de microondas durante 1 h. Entonces, se purificó la disolución en una columna Combi-flash de 40 g (cargada en seco), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40%/hexano a EtOAc después con de MeOH al 2%/DCM a MeOH al 5%/DCM. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en 5 ml de DCM y 1 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron las fases orgánicas a vacío para proporcionar N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (125) (253 mg, 100%) como la sal de TFA. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,60 (2H, s a), 8,83 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J₁ = 9,4 Hz, J₂ = 3,1 Hz), 3,39 (4H, m), 3,27 (4H, m), 2,12-2,20 (8H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 400,1.

Ejemplo 62

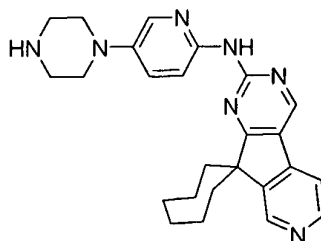


9,9-dietil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-9H-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-2-amina

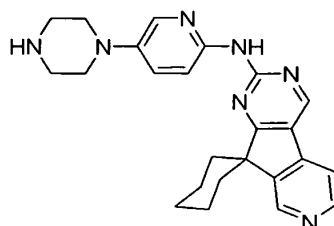
Se preparó el compuesto del título (126) usando química similar a la descrita en el ejemplo 61. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (1H, s), 9,34 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (2H, s a), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (1H, d, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 3,1 Hz), 3,94 (4H, m), 3,28 (4H, m), 2,21 (2H, dq, J₁ = 13,7 Hz, J₂ = 7,4 Hz), 2,12 (2H, dq, J₁ = 13,7 Hz, J₂ = 7,0 Hz), 0,38 (6H, t, J = 7,4 Hz); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 402,2.

Ejemplo 63**127****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina**

- 5 Se preparó el compuesto del título (127) usando química similar a la descrita en el ejemplo 61. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (1H, s), 9,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,91 (2H, s a), 8,86 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 3,1 Hz), 4,35 (2H, m), 3,93 (2H, m), 3,41 (4H, m), 3,28 (4H, m), 2,14 (2H, m), 1,80 (2H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 416,2.

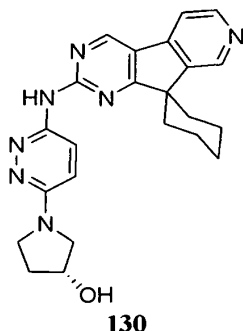
Ejemplo 64**128****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cicloheptano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina**

- 10 Se preparó el compuesto del título (128) usando química similar a la descrita en el ejemplo 61. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz), 3,15 (4H, m), 2,99 (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 1,81-1,86 (4H, m), 1,77 (4H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 428,2.

Ejemplo 65**129****N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina**

- 20 Se preparó el compuesto del título (129) usando química similar a la descrita en el ejemplo 61. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (1H, s), 9,36 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,89 (2H, s a), 8,85 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,10 (1H, s a), 7,66 (1H, dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 3,2 Hz), 3,40 (4H, m), 3,28 (4H, m), 2,18 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,72-1,82 (6H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 414,2.

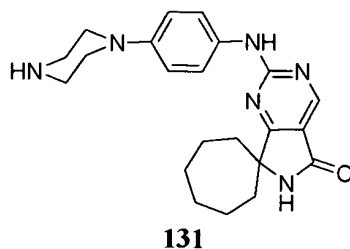
Ejemplo 66



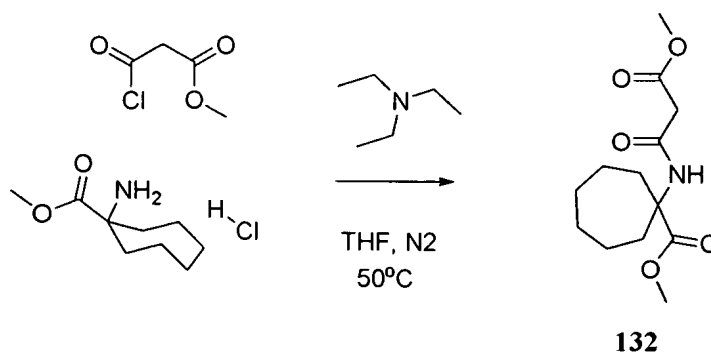
(3R)-1-(6-(espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-ilamino)-3-piridazinilo)-3-pirrolidinol

- 5 Se preparó el compuesto del título (130) usando química similar a la descrita en el ejemplo 61. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,43 (1H, m), 3,52-3,57 (3H, m), 3,38 (2H, d a, J = 10,5), 2,01-2,14 (3H, m), 1,93 (1H, m), 1,72-1,77 (8H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 416,2.

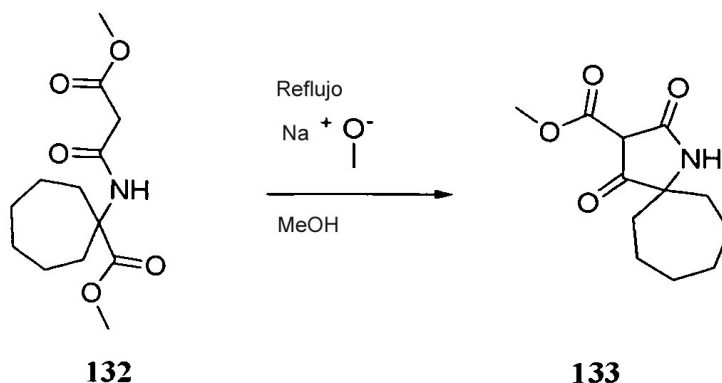
Ejemplo 67



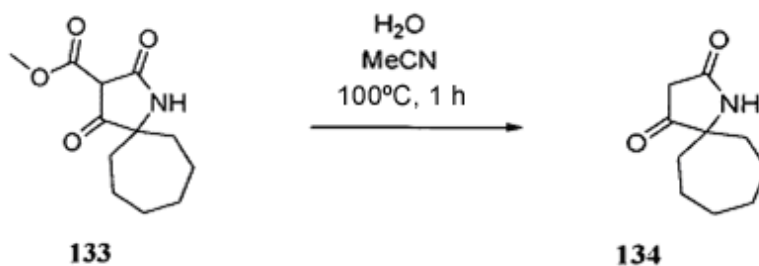
2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'-(6'H)-ona



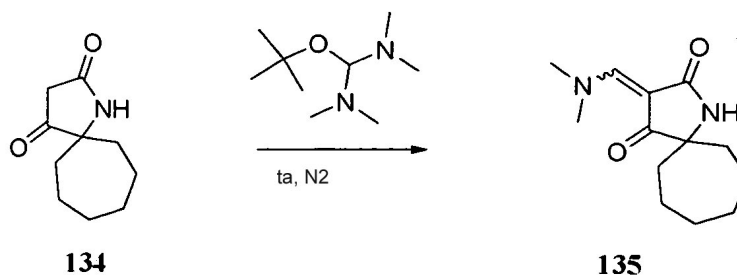
- 15 **1-((3-Metoxi-3-oxopropanoil)amino)cicloheptanocarboxilato de metilo (132)** Se añadió cuidadosamente 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (4,50 ml, 42,0 mmol) a una disolución de clorhidrato-1-aminocicloheptanocarboxilato de metilo (7,04 g, 33,9 mmol) y trietilamina (11,8 ml, 84,7 mmol) en 50 ml de THF y entonces se calentó a 50°C durante 2 h. Después del enfriamiento hasta ta, se eliminó el disolvente a vacío y se extrajo el residuo entre éter y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1-((3-metoxi-3-oxopropanoil)amino)cicloheptanocarboxilato de metilo (132) como un aceite amarillo (7,04, bruto). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 272,0.



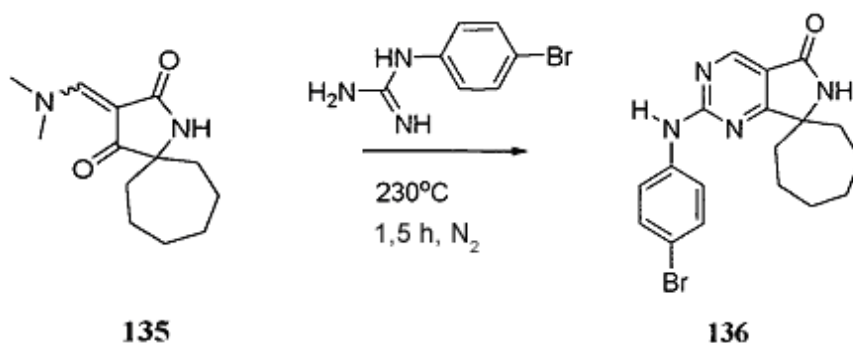
5 **2,4-Dioxo-1-azaespiro[46]undecano-3-carboxilato de metilo (133)** Se calentó una disolución de 1-((3-metoxi-3-oxopropanoil)amino)-cicloheptanocarboxilato de metilo (132) (7,29 g, 26,9 mmol) y metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 17,4 ml, 80,6 mmol) en 50 ml de MeOH a reflujo suave durante dos horas. Después del enfriamiento hasta 20°C, se concentró la reacción a vacío para minimizar el disolvente orgánico. Se absorbió el residuo en hielo-agua y se ajustó a pH ~2-3 con HCl 1 N. Después de la extracción con DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2,4-dioxo-1-azaespiro[46]undecano-3-carboxilato de metilo (133) (5,84 g, bruto). CLEM-ESI (NEG), M/Z, M+1: Hallado 238,0.



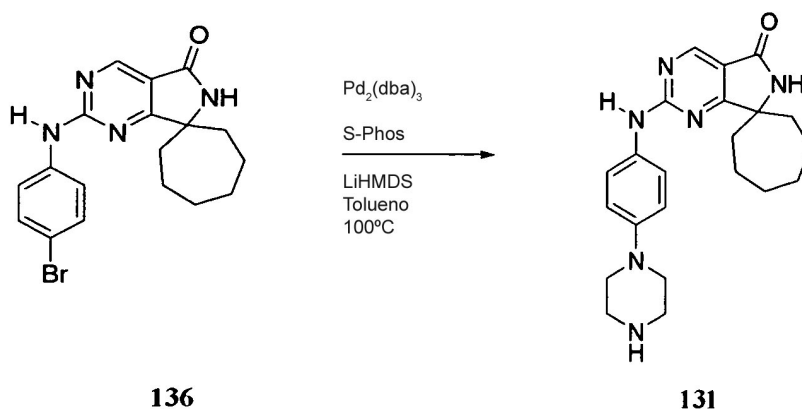
10 **1-Azaespiro[46]undecano-2,4-diona (134)**. Se calentó una disolución de 2,4-dioxo-1-azaespiro[46]undecano-3-carboxilato de metilo (133) (5,84 g, 24,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y agua (1,32 ml, 73,2 mmol) a reflujo suave durante 1 h. Después del enfriamiento hasta 20°C, se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 1-azaespiro[46]undecano-2,4-diona (134) como un sólido color tostado (4,08 g, bruto). CLEM-ESI (NEG), M/Z, M+1: Hallado 180,1.



15 **3-((Dimetilamino)metilideno)-1-azaespiro[46]undecano-2,4-diona (135)** Se añadió terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (2,04 ml, 9,88 mmol) a una disolución de 1-azaespiro[46]undecano-2,4-diona (134) (0,895 g, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se recogió el producto como un sólido blanco mediante filtración. Se obtuvo el producto adicional mediante concentración del filtrado y trituración con DCM. El rendimiento combinado dio 3-((dimetilamino)metilideno)-1-azaespiro[46]undecano-2,4-diona (135) (803 mg, 68,8%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 1,66 - 1,78 (2 H, m), 1,38 - 1,63 (10 H, m), (isómeros E y Z presentes en una razón de 2:1); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 237,1.

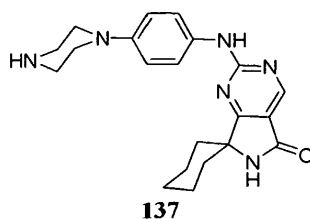


5 **2'-((4-Bromofenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona (136).** Se fundió una mezcla sólida de 3-((dimetilamino)metilideno)-1-azaspiro[4.6]undecano-2,4-diona (135) (1,06 g, 4,49 mmol) y clorhidrato de 1-(4-bromofenil)guanidina (1,69 g, 6,73 mmol) en un baño de calentamiento fijado a 230°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h se enfrió la reacción hasta 20°C. Se trituró el residuo con metanol 3X para proporcionar 2'-((4-bromofenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona (136) como un sólido marrón claro (680 mg, bruto). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 387,0.



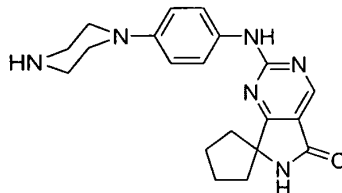
10 **2'-((4-(1-Piperazinil)fenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona (131).** Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,68 ml, 1,68 mmol) bajo una atmósfera de N₂ a una disolución de 2'-((4-bromofenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona (136) (0,217 g, 0,560 mmol) y piperazina (0,145 g, 1,68 mmol) en tolueno anhidro (3 ml). Después de desgasificar la disolución con nitrógeno, se añadieron S-Phos (0,092 g, 0,224 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,051 g, 0,056 mmol) y se calentó la reacción a 100°C durante 2 h. Se añadieron bis(trimetilsilil)amida de litio, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano (1,68 ml, 1,68 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,051 g, 0,056 mmol) y S-Phos (0,092 g, 0,224 mmol) adicionales y se calentó la reacción a 100°C durante 1 h adicional antes de enfriarse hasta 20°C. Se extinguió la reacción con metanol y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con DCM y se eliminaron sólidos mediante filtración. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de MeCN al 20%-MeCN al 60%/H₂O/TFA al 0,1%. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. La trituración con metanol dio 2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona (131) como un sólido blanco (26 mg, bruto). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (1 H, s), 8,75 (1 H, s), 8,73 (2 H, s a), 8,62 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J=8,5 Hz), 6,99 (2 H, d, J=9,2 Hz), 3,28 - 3,32 (4 H, m), 3,21 - 3,28 (4 H, m), 1,92 - 2,02 (2 H, m), 1,77 - 1,86 (2 H, m), 1,55 - 1,77 (8 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 393,2.

25 Ejemplo 68

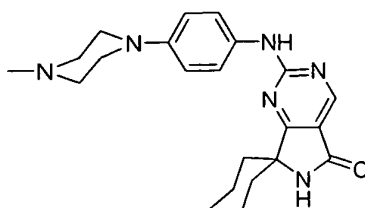


2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclohexano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona

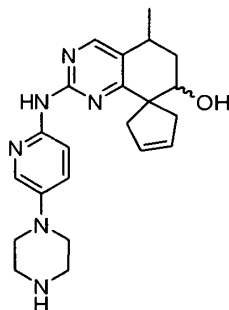
Se preparó el compuesto del título (137) usando química similar a la descrita en el ejemplo 67. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,03 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,78 (2 H, s a), 8,64 (1 H, s), 7,66 (2 H, d, J=7,9 Hz), 6,98 (2 H, d, J=9,2 Hz), 3,27 - 3,31 (4 H, m), 3,22 - 3,27 (4 H, m), 1,74 - 1,89 (4 H, m), 1,61 - 1,72 (3 H, m), 1,45 - 1,53 (2 H, m), 1,31 - 1,40 (1 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 379,1.

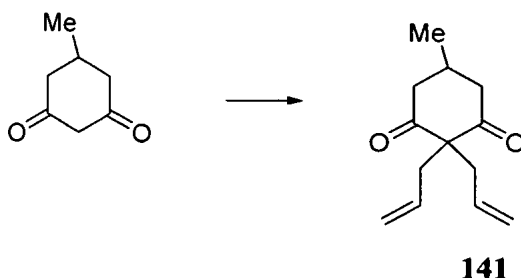
Ejemplo 69**138****2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclopentano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona**

Se preparó el compuesto del título (138) usando química similar a la descrita en el ejemplo 67. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,02 (1 H, s), 8,74 (2 H, s a), 8,64 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 7,66 (2 H, d, J=8,5 Hz), 6,97 (2 H, d, J=9,2 Hz), 3,27 - 3,32 (4 H, m), 3,21 - 3,27 (4 H, m), 2,02 - 2,10 (2 H, m), 1,87 - 1,94 (4 H, m), 1,77 - 1,84 (2 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 365,2.

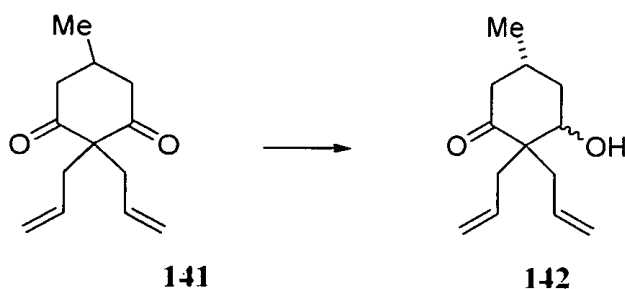
Ejemplo 70**139****2'-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclohexano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona**

Se preparó el compuesto del título (139) usando química similar a la descrita en el ejemplo 67. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,06 (1 H, s), 9,71 (1 H, s a), 8,91 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 7,67 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,00 (2 H, d, J=9,3 Hz), 3,79 (2 H, d, J=13,0 Hz), 3,53 (2 H, d, J=11,5 Hz), 3,12 - 3,27 (2 H, m), 2,93 (2 H, t, J=12,0 Hz), 2,88 (3 H, d, J=3,4 Hz), 1,75 - 1,89 (4 H, m), 1,62 - 1,73 (3 H, m), 1,50 (2 H, d, J=12,2 Hz), 1,37 (1 H, m); CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 393,2.

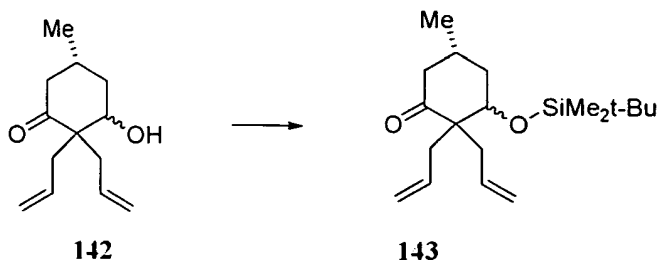
Ejemplo 71**140****(7'S)-5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ol**



2,2-Dialil-5-metilciclohexano-1,3-diona (141) Se cargó un matraz de 3 bocas de 2 l con agitación mecánica, orificio de adición y condensador de reflujo con una disolución de 5-metilciclohexano-1,3-diona (50,53 g, 400,5 mmol) en acetona (500 ml) seguido de carbonato de potasio en polvo (100 g) y se calentó hasta 50°C durante 4 h. Después de la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 77,6 g de un aceite que contiene una mezcla de productos de O y C-alquilación. Se absorbió esta mezcla en HCl 2 N (600 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento, se extrajo la disolución ácida con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución de NaOH al 10%, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 2,2-dialil-5-metilciclohexano-1,3-diona (141) (37,48 g, 45% de rendimiento) como un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,50 (2H, m), 5,05-4,97 (4H, m), 2,673 (dd, J=19,5, 5 Hz, 2H), 2,443 (dd, J=19,5, 13 Hz, 2H), 2,428 (d, J=8,5 Hz, 4H), 2,039 (m, 1H), 0,947 (d, J=8,5 Hz, 3H) ppm; FTIR 1695 cm⁻¹.

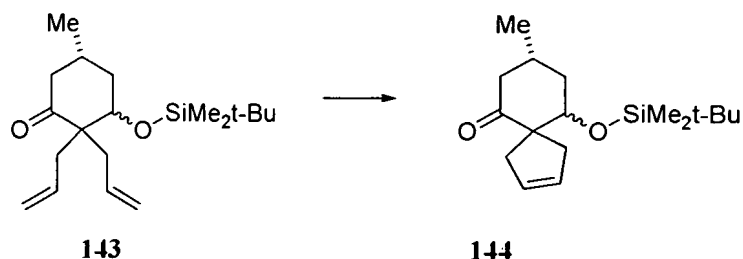


2,2-Dialil-3-hidroxi-5-metilciclohexanona (142) Se añadió gota a gota una disolución de LiAl(OtBu)₃ (44 ml, 44 mmol) 1 M en THF a una disolución fría (0°C) de 2,2-dialil-5-metilciclohexano-1,3-diona (141) (6,00 g, 29 mmol) en 60 ml de THF. Tras agitar durante 30 minutos, se vertió la reacción cuidadosamente en una disolución de ácido cítrico al 5% frío. Se separó la fase orgánica y se concentró para eliminar el THF. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y entonces se concentró para proporcionar 5,86 g de una mezcla 6:1 de 2,2-dialil-3-hidroxi-5-metilciclohexanona (142) (cis/trans) con ~2% de reducción en exceso a diol, como se indica mediante el análisis de CG por capilares. Se usó la mezcla directamente en la siguiente etapa. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) (señales clave del isómero principal) δ 3,681 (dd, J= 11, 5 Hz, 1H), 0,973 (d, J=6 Hz, 3H) ppm; FTIR 3440, 1703 cm⁻¹.

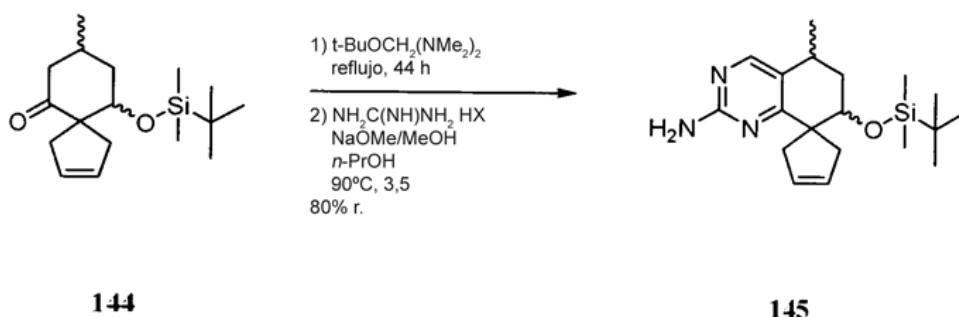


2,2-Dialil-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-metilciclohexanona (143) Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS) (5,14 g, 34,1 mmol) a una disolución de 2,2-dialil-3-hidroxi-5-metilciclohexanona (142) (5,68 g, 27,3 mmol) e imidazol (4,64 g, 68,2 mmol) en 50 ml de DMF a 40°C. Después de varios días, la reacción alcanzó una conversión del 70% y se añadieron 1,6 g de TBDMS y 1,5 g de imidazol adicionales. Al finalizar, se eliminó el disolvente a vacío y se vertió el residuo en hielo-agua y se extrajo en éter. Se lavó la fase de éter con agua, disolución de bicarbonato de sodio y salmuera. La concentración dio 7,65 g de una mezcla de isómeros. Se purificó una porción (5,3 g) mediante cromatografía en sílice, eluyendo con hexano, seguido de diclorometano para proporcionar 2,2-dialil-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-metilciclohexanona (143) (3,82 g) como una mezcla 8:1 de isómeros cis:trans. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) (señales clave del isómero cis) δ 5,63 (, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 3,671 (dd,

J= 11,5 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,53 (, 1H), 2,24 (, 1H), 2,19 (, 1H), 2,06 (, 1H), 1,98 (, 1H), 1,82 (, 1H), 1,67 (, 1H), 1,60 (, 1H), 0,988 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,887 (s, 9H), 0,083 (s, 3H), 0,042 (s, 3H) ppm; (señales clave del isómero trans) δ 4,028 (dd, J= 4, 2 Hz, 0,1H), 0,983 (d, J=6,5 Hz, 0,3H); FTIR 1708 cm^{-1} .

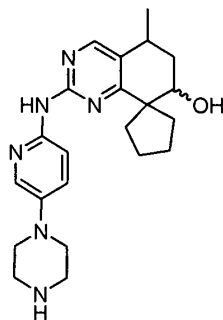


- 5 **10-((Terc-butil(dimetil)silil)oxi)-8-metilespiro[45]dec-2-en-6-ona (144)** Se añadió cloruro de bis(triciclohexilfosfin)bencilidinerutenio (IV) (catalizador de Grubbs 1ª generación) (0,193 g) a una disolución desgasificada de 2,2-dialil-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-metilciclohexanona (143) (4,97 g, 15,4 mmol) en 500 ml de diclorometano, bajo una atmósfera de argón y se agitó durante 60 h. Entonces, se lavó la mezcla con NaOH 2 N, ácido cítrico al 5% y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y entonces se concentró a vacío para proporcionar 4,37 g de un sólido oscuro. La purificación mediante cromatografía en sílice eluyendo con hexano/diclorometano 1:1 dio 3,88 g de una mezcla cis/trans 9:1 de 10-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-8-metilespiro[45]dec-2-en-6-ona (144) como un sólido incoloro. PF 56-59°C, ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (señales del isómero cis) δ 5,550 (dt, J=5,5, 2,5 Hz, 1H), 5,408 (dm, J=6 Hz, 1H), 3,686 (dd, J=11,4 Hz, 1H), 3,038 (dq, J=16, 2,5 Hz, 1H), 2,833 (dp, J=17, 2 Hz, 1H), 2,314 (dd, J=14,5, 13, 1H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,066 (m, 1H), 1,833 (, 1H), 1,694 (m, 1H), 1,420 (ddd, J=15, 12,5, 12 Hz, 1H), 0,975 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,822 (s, 9H), 0,072 (s, 3H), 0,031 (s, 3H), 0,029 (s, 3H) ppm; FTIR 1710 cm^{-1} ; (señales clave del isómero trans) δ 4,028 (dd, J= 3,4, 2,1 Hz, 0,11H), 0,963 (d, J=6,5 Hz, 0,3H) ppm; CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 295,1.
- 10
- 15



- 20 **7'-Terc-butil(dimetil)sililoxi)-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-S-eno-1,8'-quinazolin]-2'-amina (145)** Se preparó el compuesto del título (145) con un 80% de rendimiento a partir del compuesto (144) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 346,1, Calculado 346,22.
- 25 **(7'S)-5'-Metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ol** Se preparó (140) a partir de (145) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1 y eliminación de sililo como se describe en el ejemplo 72. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,45 (1 H, s a), 9,10 (2 H, s a), 8,63 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, J=9,4, 2,7 Hz), 7,80 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,67 (1 H, d, J=9,4 Hz), 5,95 - 6,09 (1 H, m), 5,71 - 5,83 (1 H, m), 3,78 (1 H, dd, J=11,2, 2,9 Hz), 3,36 - 3,48 (4 H, m), 3,29 (4 H, s a), 2,91 - 3,02 (2 H, m), 2,70 - 2,86 (2 H, m), 2,23 (1 H, d, J=16,8 Hz), 1,97 - 2,09 (1 H, m), 1,41 (1 H, q), 1,33 (3 H, d, J=6,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 393,2.

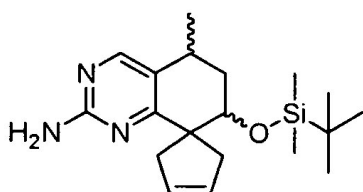
Ejemplo 72



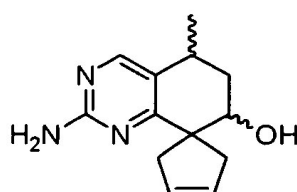
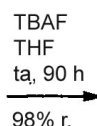
146

(7'S)-5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ol

Se preparó el compuesto del título 146 a partir de 148 usando química similar a la descrita en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8,55 (1 H, s), 8,10 (1 H, dd, J=9,6, 2,9 Hz), 7,89 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,49 (1 H, d, J=9,4 Hz), 3,88 (1 H, dd, J=10,6, 3,1 Hz), 3,46 - 3,53 (4 H, m), 3,40 - 3,46 (4 H, m), 2,99 - 3,10 (1 H, m), 2,12 - 2,28 (3 H, m), 1,56 - 2,08 (7 H, m), 1,43 (3 H, d, J=6,7 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 395,2.

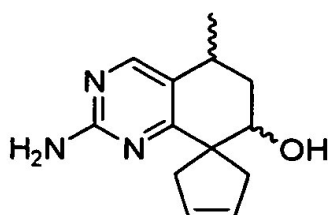


145

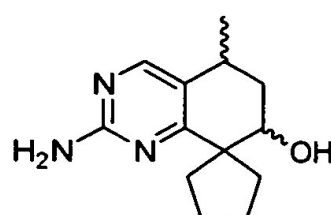
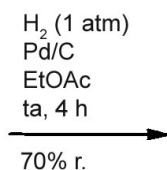


147

2'-Amino-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ol (147) Se añadió fluoruro de tetrabutylamonio (1,0 M en THF, 13,0 ml, 13 mmol) a una disolución de 145 (1,1 g, 3,2 mmol) en THF (20 ml) y se agitó a ta durante 90 h momento en el que la CL-EM mostró finalización. Tras la concentración a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar alcohol 147 (0,75 g) como una mezcla 8:1 de isómeros cis y trans basada en ¹H-RMN y HPLC de fase inversa analítica. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 232,1.



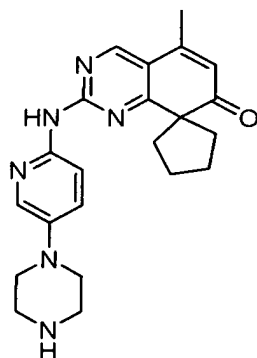
147



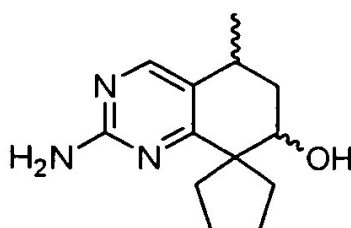
148

2'-Amino-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ol (148) Se sometió a hidrogenación una disolución de 2'-amino-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ol (147) (0,65 g, 2,8 mmol) en EtOAc (30 ml) en presencia de paladio, 10% en peso (base seca) en carbón activado, húmedo, tipo E101 NE/W de Degussa (~0,3 g, 2,8 mmol) bajo 1 atmósfera de H₂ durante 4 h. Entonces se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se concentró a vacío para dar 2'-amino-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ol (148) (0,46 g, 70% de rendimiento). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 234,1.

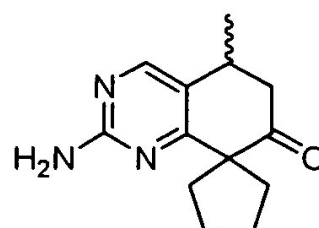
Ejemplo 73

**149****5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona**

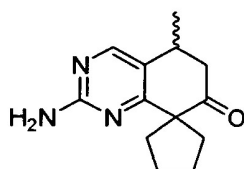
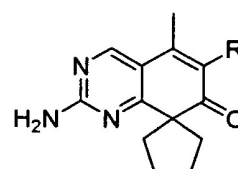
Se preparó el compuesto del título 149 a partir del compuesto 152 usando química similar a la descrita en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8,85 (1 H, s), 8,17 (1 H, dd, J=9,6, 2,9 Hz), 7,96 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,63 (1 H, d, J=9,4 Hz), 6,18 (1 H, d, J=1,2 Hz), 3,49 - 3,59 (4 H, m), 3,40 - 3,49 (4 H, m), 2,45 (3 H, d, J=1,2 Hz), 2,13 - 2,30 (4 H, m), 1,92 - 2,12 (4 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 391,1. Calculado 391,22.

**148**

TPAP/NMO
DCM/MeCN
ta, 22 h
67% r.

**150**

2'-Amino-5'-metil-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (150) Se agitó una disolución de 2'-amino-5'-metil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ol (148) (0,42 g, 1,8 mmol) en DCM (10 ml), 4-óxido de 4-metilmorfolina (0,53 g, 4,5 mmol), y perrutenato de tetrapropilamonio (0,095 g, 0,27 mmol) con tamices moleculares 4A (<5 micrómetros, activados (~1,8 g) a ta durante 22 h. Tras el tratamiento final, se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se purificó el residuo después de la concentración a vacío mediante cromatografía en columna Combi-flash (MeOH/DCM) para dar 2'-amino-5'-metil-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (150) impura (0,28 g, 67% de rendimiento) como una película incolora. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 232,1.

**150**

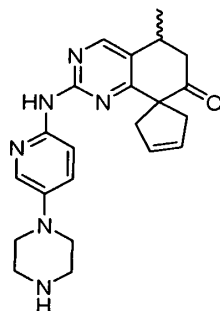
R = Br (principal)
R = H (secundario)

151 (R = Br)**152 (R = H)**

2'-Amino-6'-bromo-5'-metil-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (151) y 2'-amino-5'-metil-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (152) Se calentó a reflujo una disolución de 2'-amino-5'-metil-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (150) (0,27 g, 1,2 mmol) en disolventes mixtos de DCM (10

ml) y EtOAc (10 ml) con bromuro de cobre (II) (0,52 g, 2,3 mmol añadido en dos porciones iguales a lo largo de un periodo de 15 min.) durante 9 h y entonces se agitó a ta durante la noche. Se añadió más bromuro de cobre (II) (0,52 g, 2,3 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla hasta reflujo de nuevo durante 6 h. Se añadió más bromuro de cobre (II) (0,52 g, 2,3 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla a reflujo una vez más durante la noche. Tras el tratamiento final, se enfrió la mezcla hasta ta y se vertió en hielo y disolución acuosa NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (2 X). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo bruto en THF (12 ml) y diisopropiletilamina (209 µl, 1,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 h. Después de eliminar los compuestos volátiles, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-flash (EtOAc/hexanos) para dar 2'-amino-6'-bromo-5'-metil-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (151) (57 mg) como un sólido amarillo claro y 2'-amino-5'-metil-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona (152) (20 mg). Para (151): CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 308,0 Para (152): ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,38 (1 H, s), 5,97 (1 H, s), 5,41 (2 H, s a), 2,30 (3 H, d, J=1,2 Hz), 1,88 - 2,22 (8 H, m). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 230,2.

Ejemplo 74



153

(5'R)-5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ona

Se preparó el compuesto del título 153 a partir de 154 usando química similar a la descrita en el ejemplo 73. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm 8,66 (1 H, s), 8,18 (1 H, dd, J=9,7, 2,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,47 (1 H, d, J=9,5 Hz), 5,88 (1 H, d, J=2,0 Hz), 5,75 (1 H, d, J=2,0 Hz), 3,48 - 3,56 (4 H, m), 3,37 - 3,47 (5 H, m), 3,20 (1 H, d, J=16,6 Hz), 2,83 - 3,03 (4 H, m), 2,56 (1 H, dd, J=14,4, 6,6 Hz), 1,33 (3 H, d, J=6,8 Hz). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 391,1.

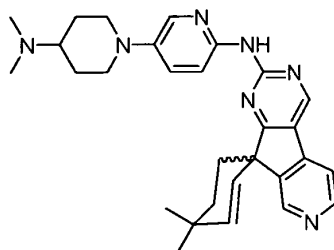


147

154

2'-Amino-5'-metil-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ona. Se preparó el compuesto del título (154) a partir de 147 usando química similar a la descrita para el compuesto 150 en el ejemplo 73. CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 230,2.

Ejemplo 75

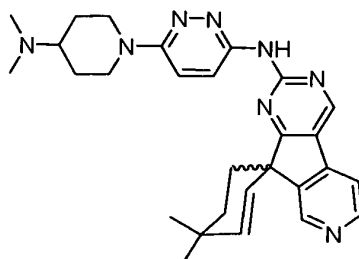


155

4,4-Dimetil-N-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) Se preparó (155) a partir de 89 usando química

similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,46 (1 H, d, J=2 Hz), 8,90 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, J=6,4 Hz), 8,53 (1 H, dd, J=6, 2,8 Hz), 8,22 (1 H, dt, J=9,2, 3,2 Hz), 7,98 (1 H, d, J=3,2 Hz), 7,65 (1 H, d, J=9,6 Hz), 6,13 (1 H, d, J=9,6 Hz), 5,22 (1 H, d, J=9,6 Hz), 4,91 (3 H, s a), 4,90 (3 H, s), 3,99 (2 H, dm, J=12,8 Hz), 3,46 (1H, tt, J=12, 4 Hz), 2,99 (2H, td, J=12,4, 1,6 Hz), 2,94 (6H, m), 2,31-2,24 (4 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,99 (3 H, m), 1,310 (3H, s), 1,30 (3H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 482,4.

Ejemplo 76

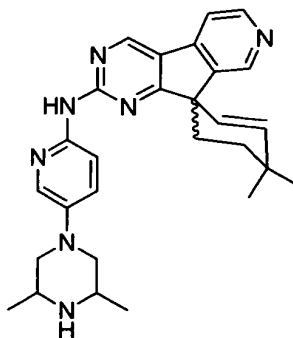


156

4,4-Dimetil-N-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-piridazin-3-il)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) Se preparó (156) a partir de 89 usando química

similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,49 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 8,86 (1 H, d, J=6 Hz), 8,51 (1 H, dd, J=6, 2 Hz), 8,11 (1 H, d, J=10 Hz), 8,00 (1 H, d, J=10 Hz), 6,14 (1 H, d, J=10 Hz), 5,21 (1 H, d, J=9,6 Hz), 4,91 (3 H, s a), 4,89 (3 H, s), 4,53 (2 H, dm, J=14 Hz), 3,58 (1H, tt, J=12, 3,6 Hz), 3,18 (2H, t a, J=12 Hz), 2,91 (6H, s), 2,94 (6H, m), 2,27-2,21 (4 H, m), 2,09 (1 H, m), 1,85 (3 H, m), 1,30 (6H, s a). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 483,3.

Ejemplo 77



157

4,4-Dimetil-N-((cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina (racémica) Se preparó (157) a partir de 89 usando química

similar a la descrita en el ejemplo 27. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) (tomada como una sal de TFA) δ ppm 9,46 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, J=6 Hz), 8,53 (1 H, d a, J=5,6 Hz), 8,22 (1 H, d, J=9,6 Hz), 8,06 (1 H, d, J=2,8 Hz),

7,73 (1 H, d, J=9,6 Hz), 6,13 (1 H, d, J=9,6 Hz), 5,22 (1 H, d, J=9,6 Hz), 4,91 (12 H, s a), 3,98 (2 H, dd, J=13,6, 2,4 Hz), 3,59 (2 H, m), 2,89 (2H, dd, J=12,8, 11,6 Hz), 2,27 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,45 (6 H, d, J= 6,8 Hz), 1,31 (3 H, s), 1,30 (3 H, s). CLEM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 468,2.

Pruebas biológicas

- 5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante ensayos *in vitro* tales como aquéllos que se describen a continuación.

Se mide la actividad inhibidora de Cdk4 y Cdk6 de los compuestos con un ensayo de inhibición de cinasa usando complejos de proteína Cdk4/Ciclina D1 o Cdk6/Ciclina D3 recombinantes. El sustrato de proteína usado en el ensayo es la proteína de retinoblastoma (Rb). Se llevan a cabo las reacciones de cinasa en una placa filtrante de 96 pocillos (MSDV N6B50, Millipore). Se diluyen los compuestos en serie en tampón cinasa (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, DTT 1 mM, BSA 1 mg/ml) y se añaden a la mezcla de reacción que contiene Cdk4/Ciclina D1 o Cdk6/Ciclina D3 2,5 ng/ml, ATP 25 μ M, [33 P]-ATP 10 μ Ci/ml, Rb 0,1 μ g/ml en el tampón cinasa. Se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se precipitan las proteínas con un volumen igual de TCA al 20%. Se lavan las placas con TCA al 10% según las instrucciones del fabricante y se secan a temperatura ambiente. Se determina la cantidad de Rb fosforilada con un TopCount (PerkinElmer). Se determina la CI_{50} de un compuesto mediante ajuste de curva de regresión no lineal usando un programa de software Prism 5 (GraphPad Software).

Se mide la actividad celular de los compuestos con un ensayo de inhibición de síntesis de ADN basado en células. Se siembran células de cáncer positivas para Rb (por ejemplo Colo-205, MDA-MB-435) o negativas para Rb (por ejemplo MDA-MB-436, H2009) en las placas de 96 pocillos Cytostar (GE Healthcare, n.º de cat. RPNQ0163) a una densidad de 3.000-5.000 células/pocillo. Se añaden diluciones de compuestos a las células. Después de una incubación de 24 horas a 37°C, se añade 14 C-timidina (0,1 μ Ci/pocillo). Después de una incubación de 48 horas adicional a 37°C, se midió la incorporación de 14 C-timidina al ADN de las células con un TopCount (PerkinElmer). Se determina la CI_{50} de un compuesto mediante ajuste de curva de regresión no lineal usando un programa de software Prism 5 (GraphPad Software).

25 También puede medirse la actividad inhibidora de la Cdk4 o Cdk6 de los compuestos con ensayos de cinasa de un formato diferente, por ejemplo, un ensayo de transferencia de energía fluorescente de resolución temporal homogénea (HTRF) (Jia Y. *et al*, Anal Biochem. 2006; 356:273-281) o un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) (Sportsman JR, *et al*. Comb Chem High Throughput Screen. 2003; 6: 195-200).

30 Se sometieron a ensayo los compuestos mostrados a modo de ejemplo en el presente documento y presentan CI_{50} de Cdk 4 en un intervalo de desde 3,5 μ m hasta 0,8 nm, y presentan CI_{50} de Cdk 6, que se determinaron de desde 2,62 μ m hasta 1,1 nm. Se proporcionan los valores de actividad ilustrativos en la siguiente tabla 5.

TABLA 5

Compuesto del ejemplo	CI_{50} de Cdk 4 (μ M)	CI_{50} de Cdk 6 (μ M)
3	0,0142	0,0142
15	0,084	0,0135
23	2,85	2,62
25	0,33	0,54
27	0,074	0,068
29	0,0059	0,0011
35	0,077	0,06
40	0,084	0,033
44	0,0008	0,027
48	0,044	0,266
49	0,668	ND
50	0,0562	0,081
63	0,41	ND
68	1,14	ND
71	0,71	0,51
73	2,5	ND
74	3,5	1,8
76	0,0146	0,205

Formulaciones

35 También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmulas I-II en asociación con uno o más adyuvantes y/o diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados de manera colectiva en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden

administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como por pulverizador de inhalación, o por vía parental que incluye de por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos de farmacia convencionales para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de un estado patológico con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más preferiblemente aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg con respecto al peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis por día.

Para propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan comúnmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, pueden mezclarse los compuestos con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y entonces se comprime o encapsula para una administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada ya que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención al área afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el principio activo puede comprender de desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, de desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p y más preferiblemente de desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

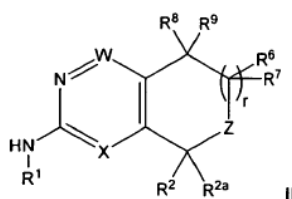
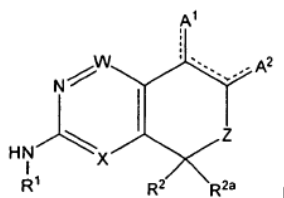
Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. La administración transdérmica se realizará preferiblemente usando un parche o bien del tipo de depósito y membrana porosa o bien uno de la variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable de agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si se absorbe el agente activo a través de la piel, un flujo controlado y predeterminado del agente activo se administra al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente encapsulante también puede actuar como membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla

- de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales muy conocidos en la técnica.
- La elección de aceites y grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo es muy baja en la mayoría de aceites probables para usarse en formulaciones de emulsión farmacéutica. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de éstos de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen también colirio en el que los principios activos están disueltos o suspendidos en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, de manera ventajosa del 0,5 al 10% y de manera particular de aproximadamente el 1,5% p/p.
- Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir Captisol), solubilización de codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización de micelas (es decir Tween 80).
- La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico por vía parental, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran su uso en la preparación de inyectables.
- Para administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.
- Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y se derretirán por tanto en el recto y liberarán el fármaco.
- Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

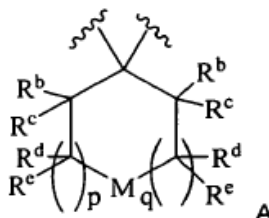
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmulas I o II



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en las que

- 5 A¹ y A² junto con los átomos de carbono de anillo a los que están unidos se combinan para formar benceno, ciclopentadieno, piridina, piridona, pirimidina, pirazina, piridazina, 2H-pirano, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol o tiadiazol cualquiera de los cuales puede estar saturado parcialmente de manera opcional, y cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;
- 10 W y X son independientemente CH o N;
Z está ausente, -O-, -S(O)_n-, o -NHR³-;
R¹ es -Y-R^a en el que
Y es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia; y
15 R^a es heterociclo, -NR³R⁴, -C(=O)NR³R⁴, -O-R⁵ o -S(O)_n-R⁵;
R² y R²ᵃ son cada uno independientemente alquilo o alquenilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido de manera opcional con uno o más R^x como lo permita la valencia;
o R² y R²ᵃ junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos se combinan para formar un sistema de anillo espirocondensado de la siguiente fórmula A
20



en la que

- M es -CR^dR^e-, -O-, -S(O)_n- o -NHR³-;
- 25 Rᵇ, Rᶜ, Rᵈ y Rᵉ son cada uno independientemente H o R^x, o de manera alternativa Rᵇ y Rᵈ en átomos del anillo de carbono adyacentes pueden combinarse de manera opcional para formar un doble enlace como lo permita la valencia, y Rᵈ y Rᵉ en átomos del anillo de carbono adyacentes pueden combinarse de manera opcional para formar un doble enlace como lo permita la valencia;
- R³ y R⁴ en cada aparición son independientemente

(i) hidrógeno o

(ii) alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

5 o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

R^{3*} y R^{4*} en cada aparición son independientemente

(i) hidrógeno o

10 (ii) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

15 o R^{3*} y R^{4*} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

R^5 y R^{5*} en cada aparición es

(i) hidrógeno o

20 (ii) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente de manera opcional con uno o más grupos R^x como lo permita la valencia;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente H o R^x , o de manera alternativa

(i) R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos pueden combinarse para formar $=O$, $=S$ o $=NR^3$, como lo permita la valencia;

25 (ii) R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos pueden combinarse para formar $=O$, $=S$ o $=NR^3$, como lo permita la valencia;

(iii) dos grupos R^6 en átomos de carbono de anillo adyacentes pueden combinarse para formar un doble enlace como lo permita la valencia;

(iv) R^6 y R^8 en átomos de carbono de anillo adyacentes pueden combinarse para formar un doble enlace como lo permita la valencia;

30 R^x en cada aparición es independientemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, $-(alquileo)_m-OR^5$, $-(alquileo)_m-S(O)_nR^5$, $-(alquileo)_m-NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-C(=O)R^5$, $-(alquileo)_m-C(=S)R^5$, $-(alquileo)_m-C(=O)OR^5$, $-(alquileo)_m-OC(=O)R^5$, $-(alquileo)_m-C(=S)OR^5$, $-(alquileo)_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(alquileo)_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-SO_2NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(alquileo)_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(alquileo)_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ o $-(alquileo)_m-N(R^3)SO_2R^5$;

40 en el que dichos grupos alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y cicloalquilalquilo, pueden estar sustituidos independientemente de manera adicional con uno o más $-(alquileo)_m-OR^{5*}$, $-(alquileo)_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(alquileo)_m-NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-C(=O)R^{5*}$, $-(alquileo)_m-C(=S)R^{5*}$, $-(alquileo)_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(alquileo)_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(alquileo)_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(alquileo)_m-C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(alquileo)_m-OC(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-OC(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(alquileo)_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ o $-(alquileo)_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

p y q son independientemente 0, 1 ó 2;

r es 1, 2 ó 3 cuando Z está ausente, o es 0, 1 ó 2 cuando Z está presente;

en el que los radicales alquilo, alquilenilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos de manera opcional con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo;

5 en el que alcoxilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

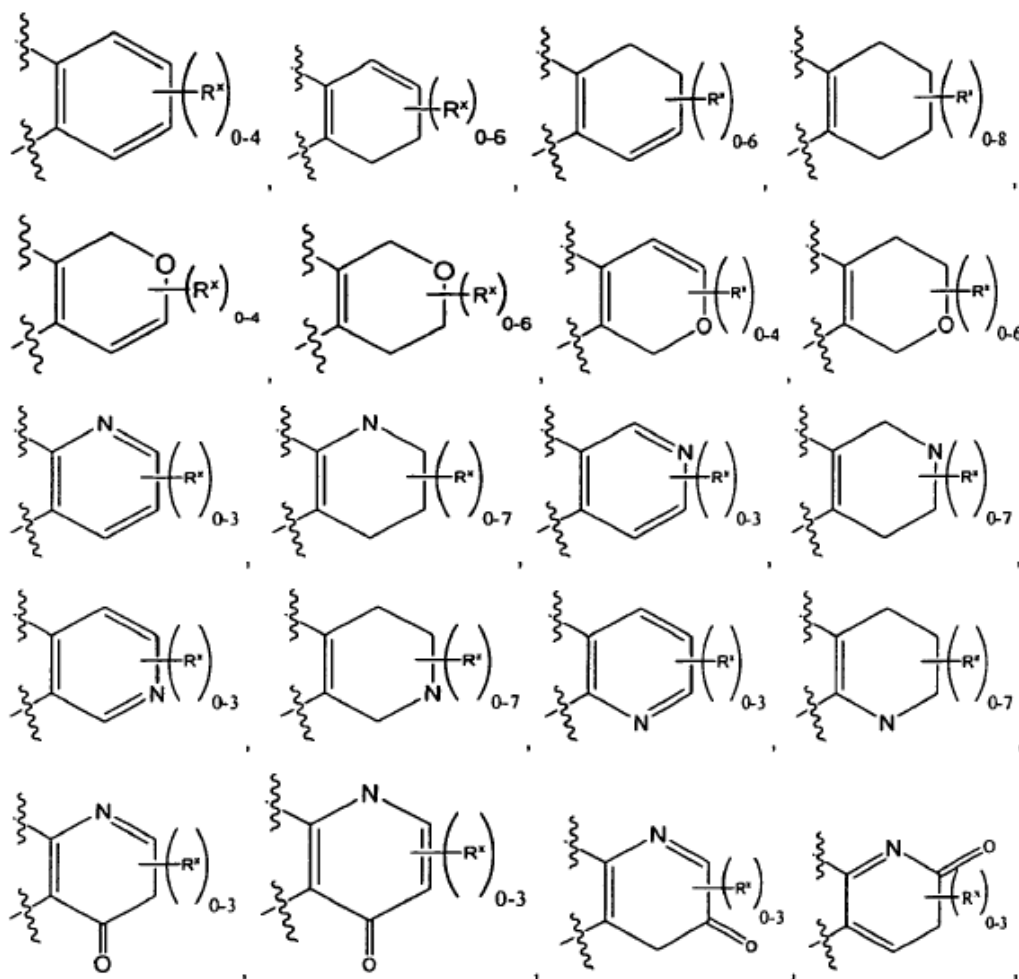
en el que arilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino C₁₋₆, y en el que fenilo sustituido con –O-CH₂-O- forma el sustituyente arilbenzodioxolilo;

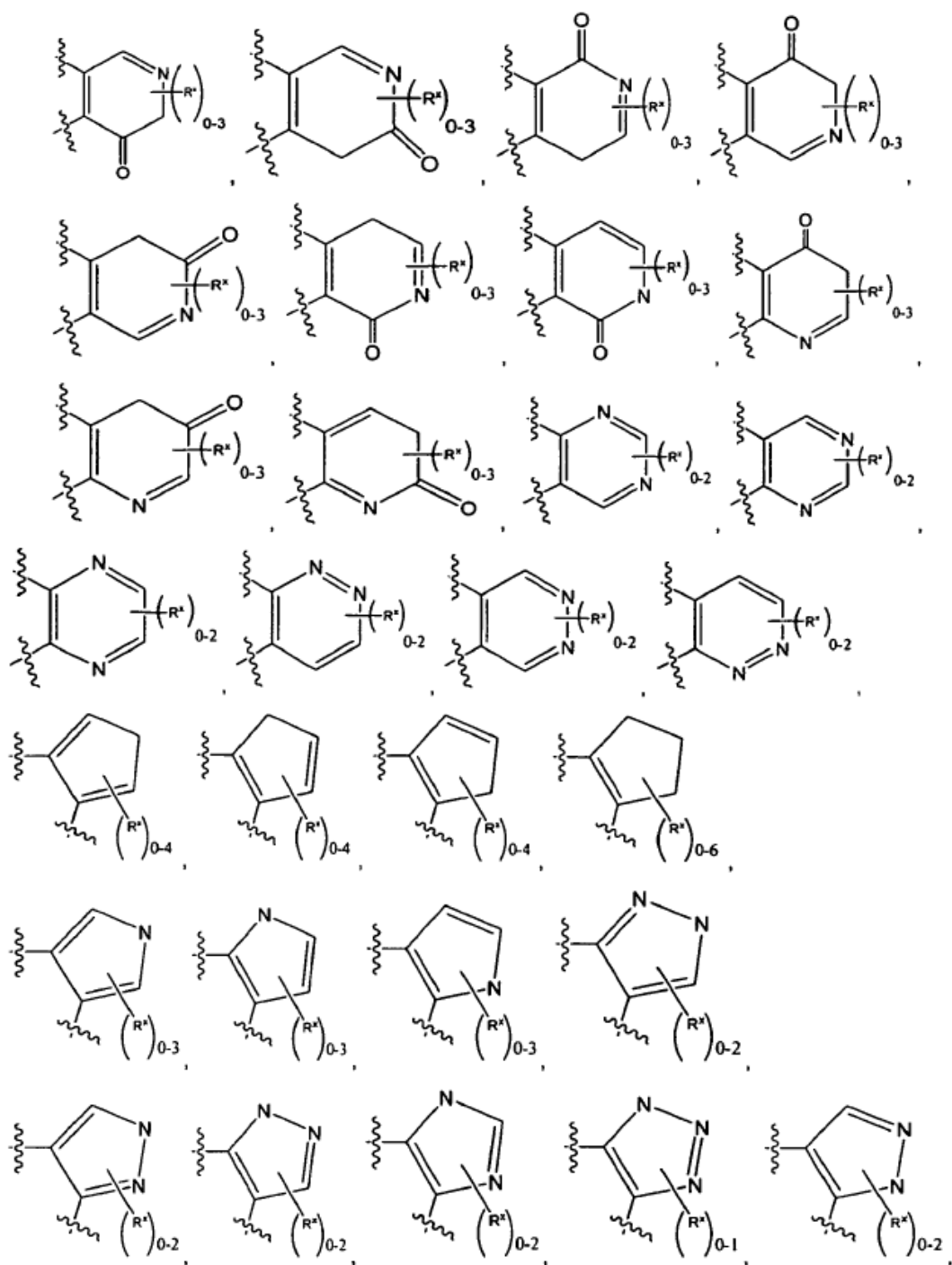
10 en el que heterociclo puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, oxo, alcoxilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

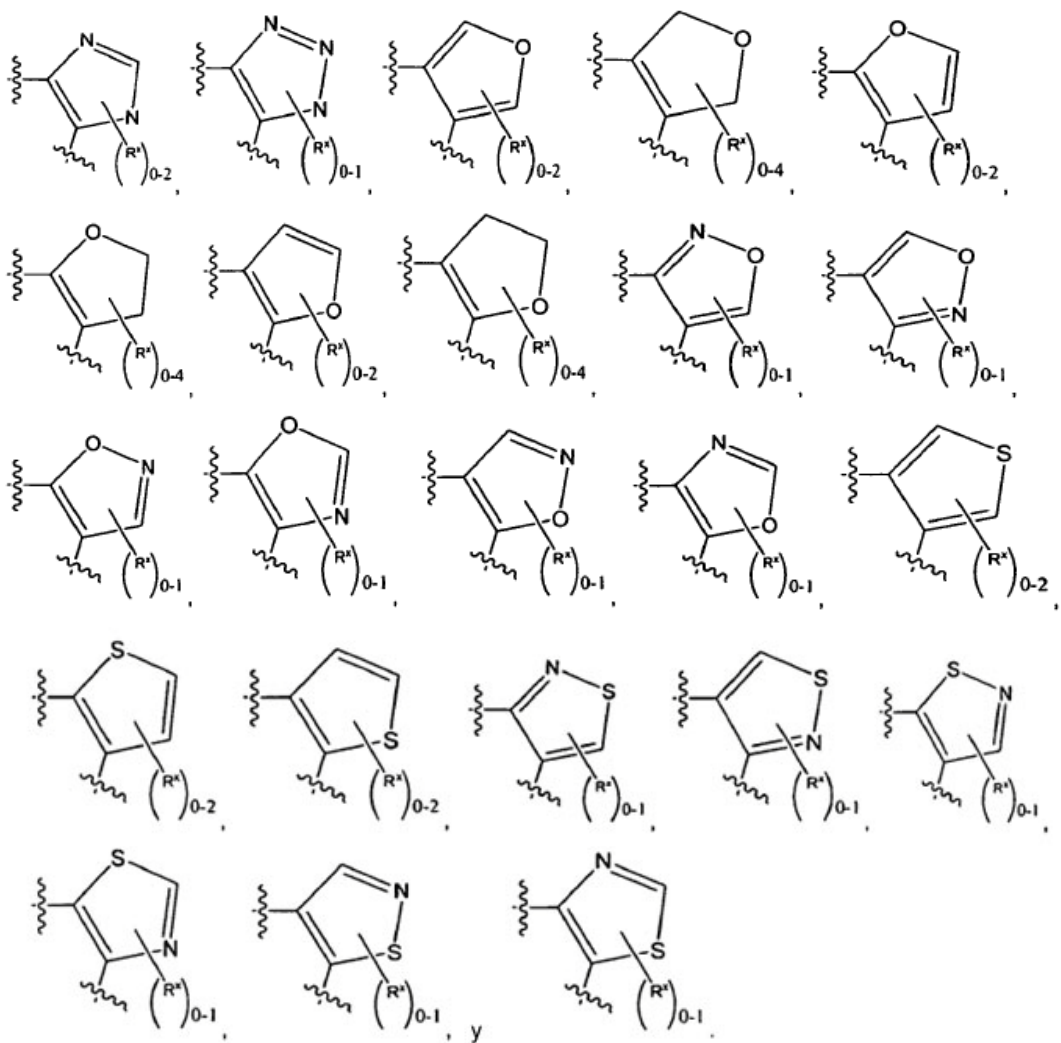
en el que arilo en aralquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo; y

15 en el que cicloalquilo en cicloalquilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A¹ y A² junto con los átomos de anillo a los que están unidos se combinan para formar

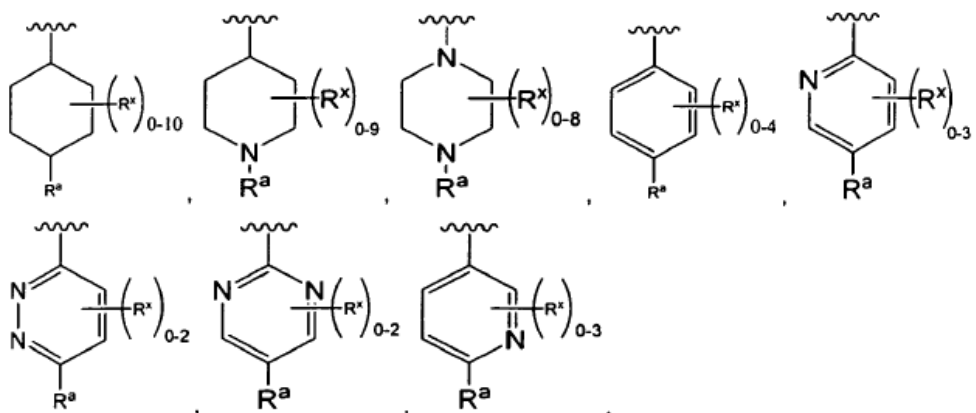


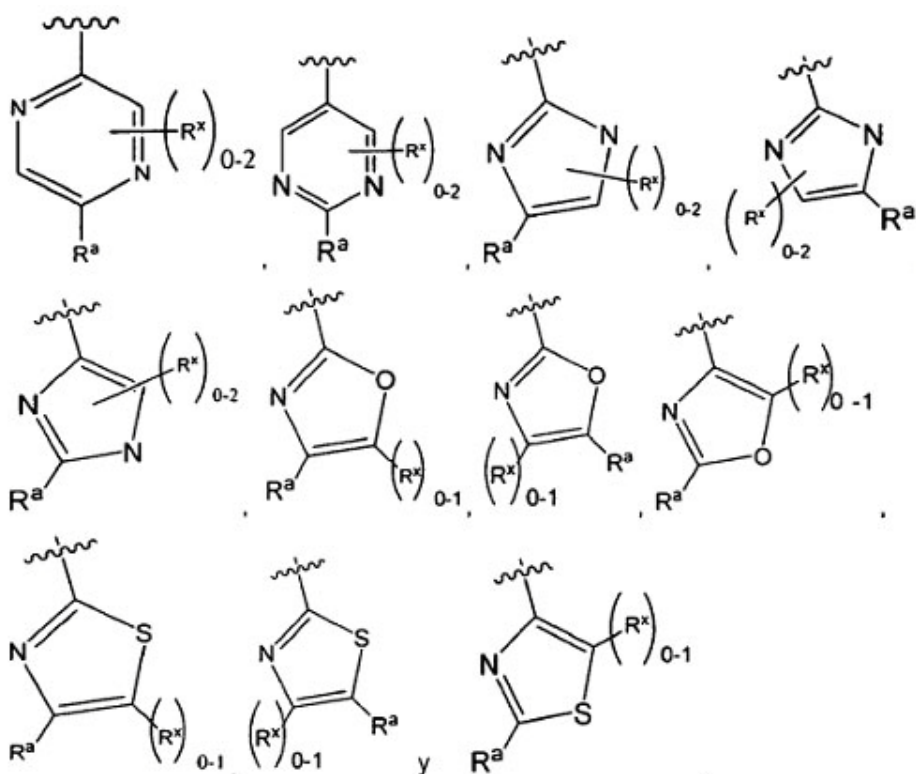




3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

5 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ se selecciona de



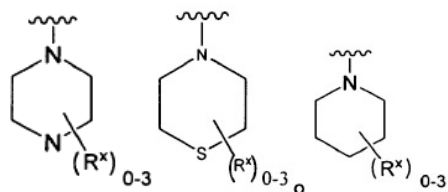


5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^a se selecciona de

(a) $-OR^5$ o $-S(O)_nR^5$ en los que R^5 es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

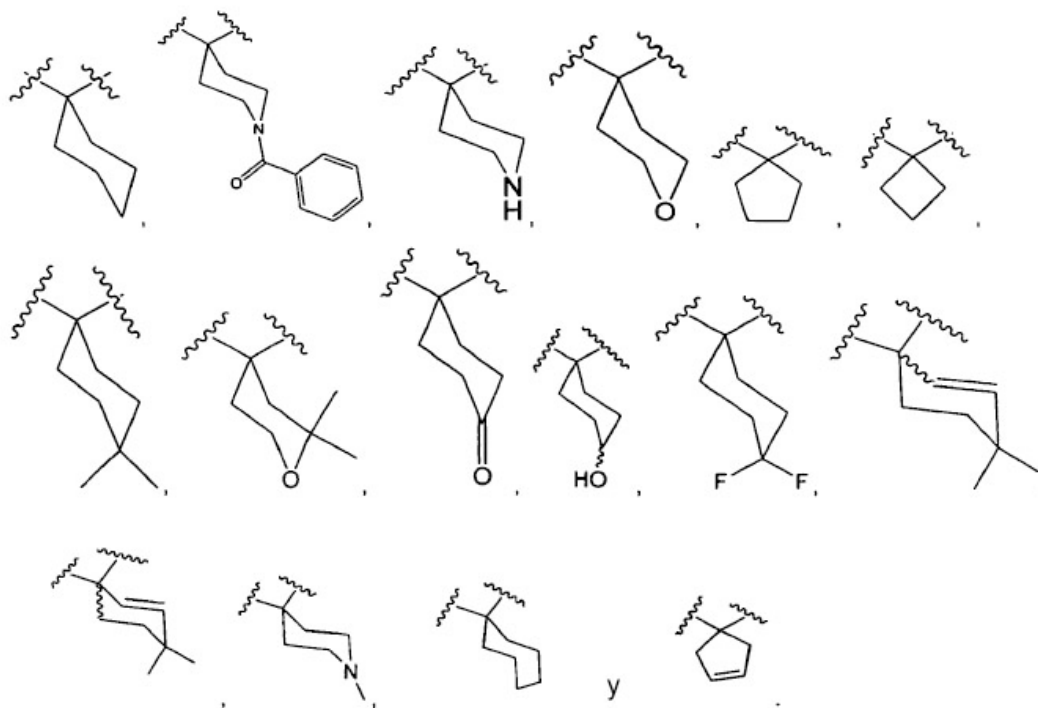
5 (b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar

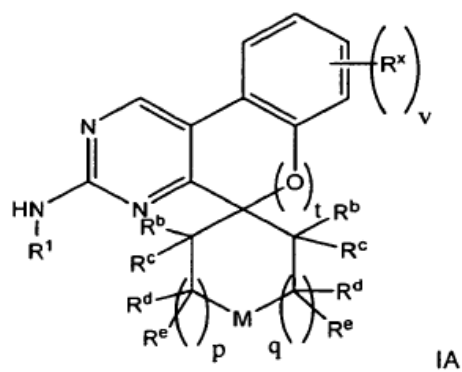


6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 y R^{2a} junto con el átomo de carbono de anillo al que están unidos se combinan para formar un sistema de anillo espirocondensado seleccionado de

10



7. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IA



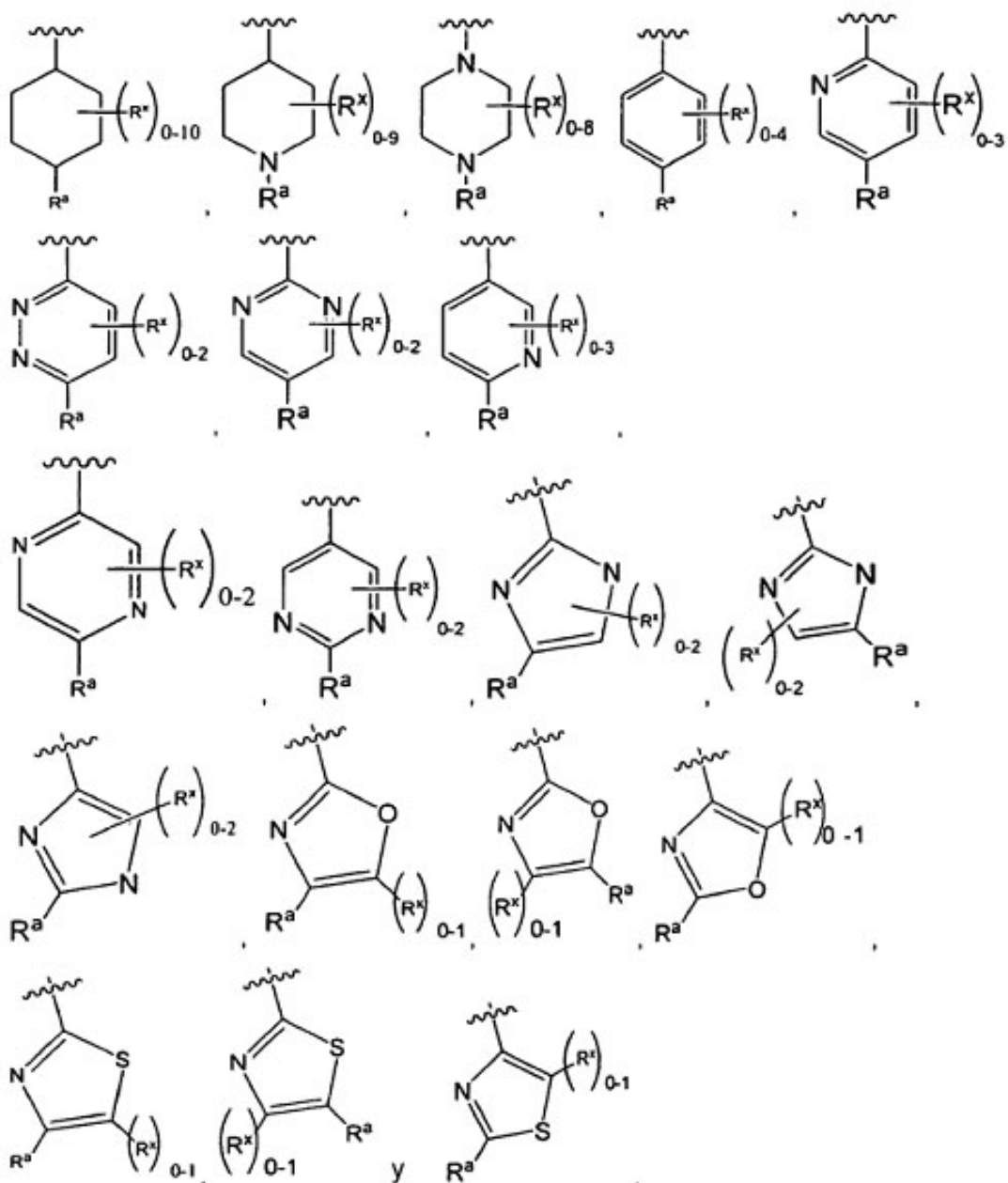
en el que

5

t es 0 ó 1; y

v es 0, 1, 2, 3 ó 4.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R¹ se selecciona de

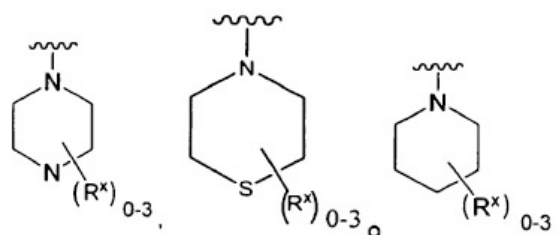


10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^a se selecciona de

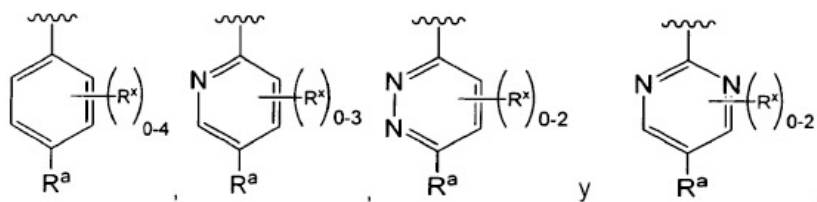
(a) $-OR^5$ o $-S(O)_nR^5$ en los que R^5 es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

5 (b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

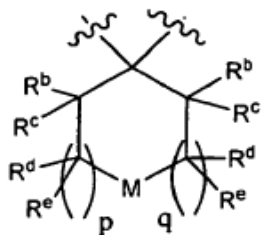
o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar



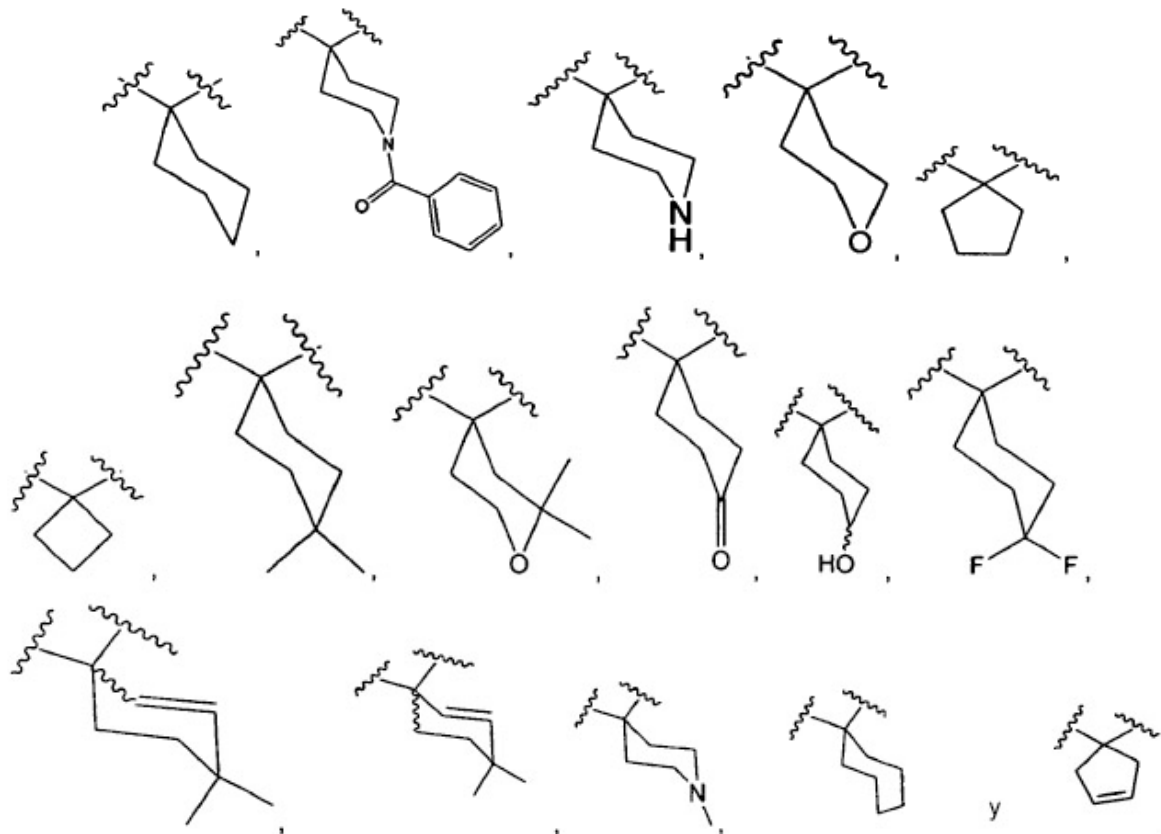
11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^1 se selecciona de



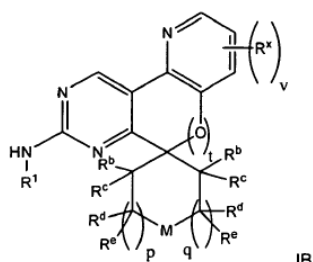
12. Compuesto según la reivindicación 7, en el que



se selecciona de

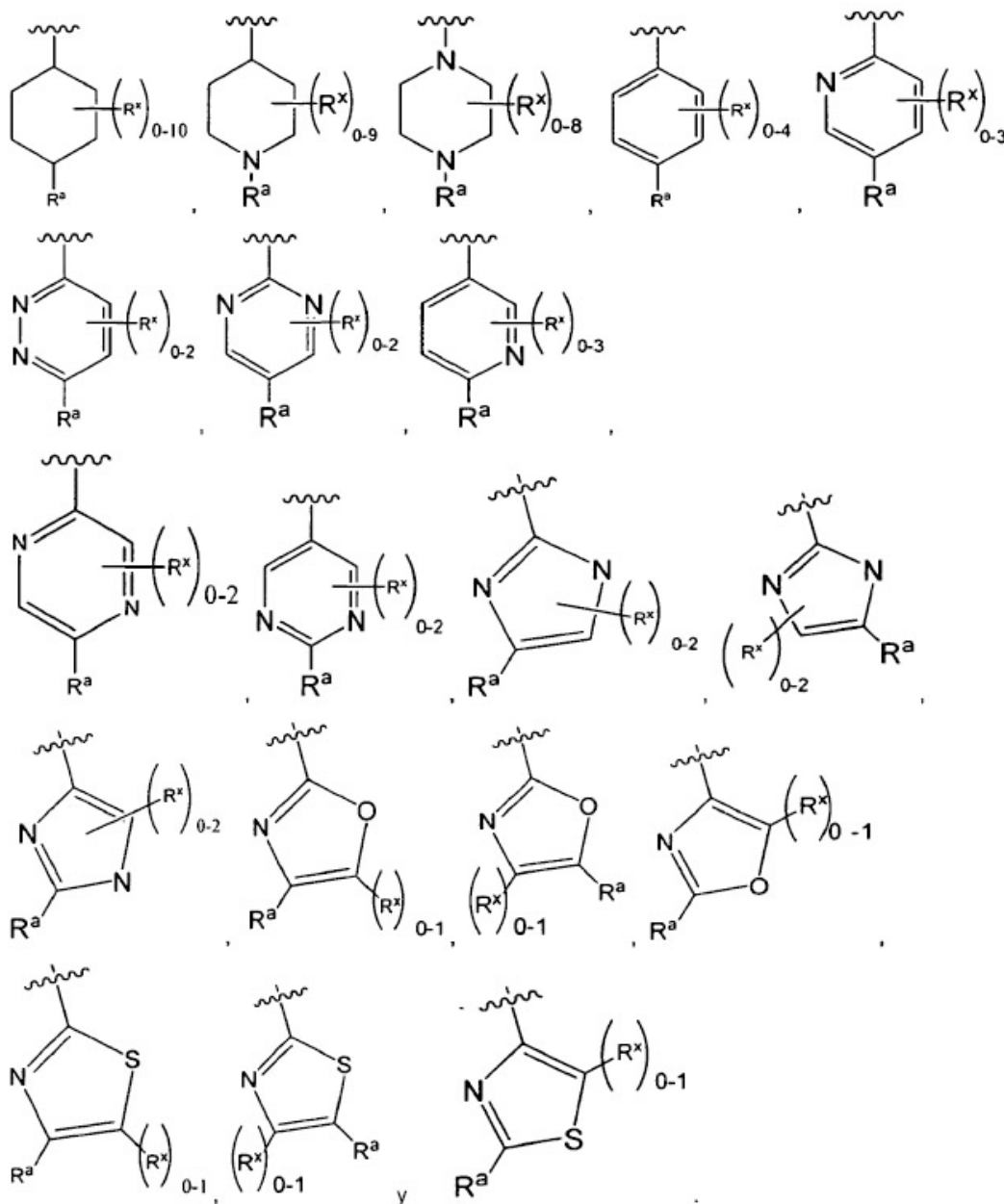


13. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IB



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2 ó 3.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.
15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R^1 se selecciona de

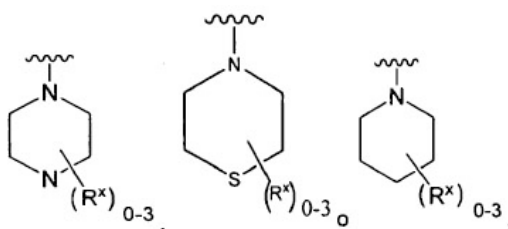


16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^a se selecciona de

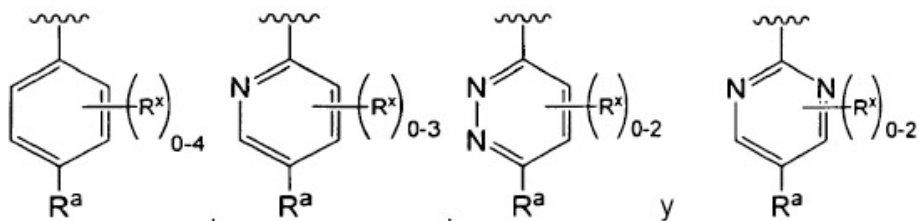
(a) $-OR^5$ o $-S(O)_nR^5$ en los que R^5 es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

(b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

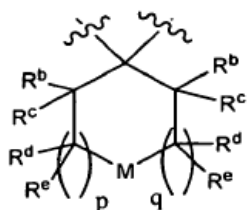
o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar



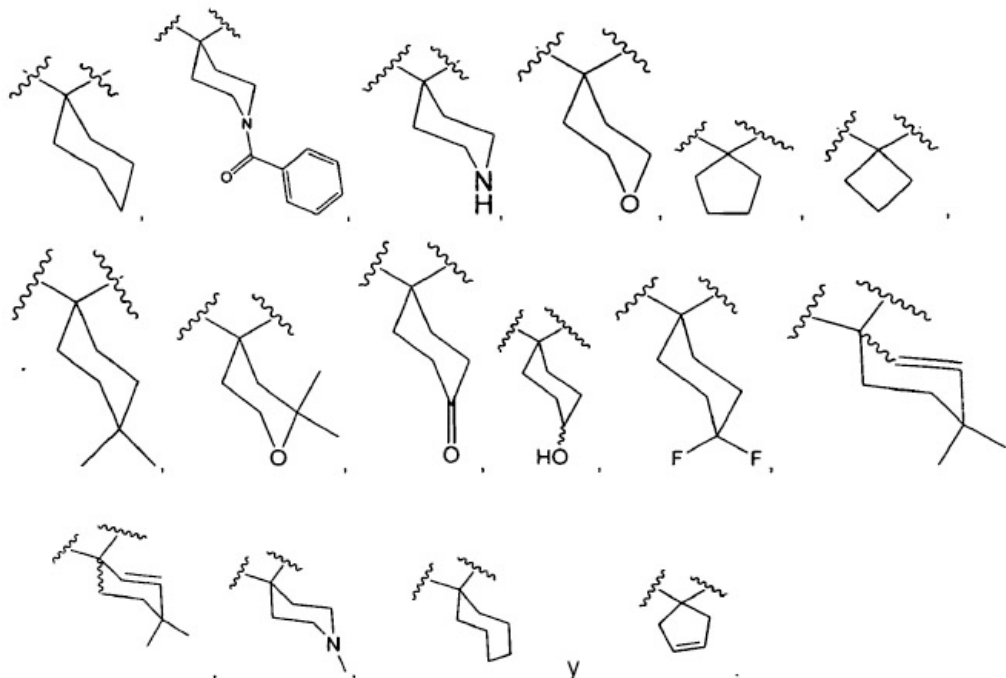
17. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^1 se selecciona de



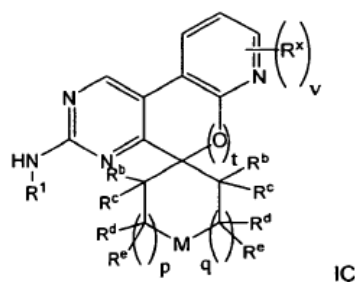
18. Compuesto según la reivindicación 13, en el que



se selecciona de



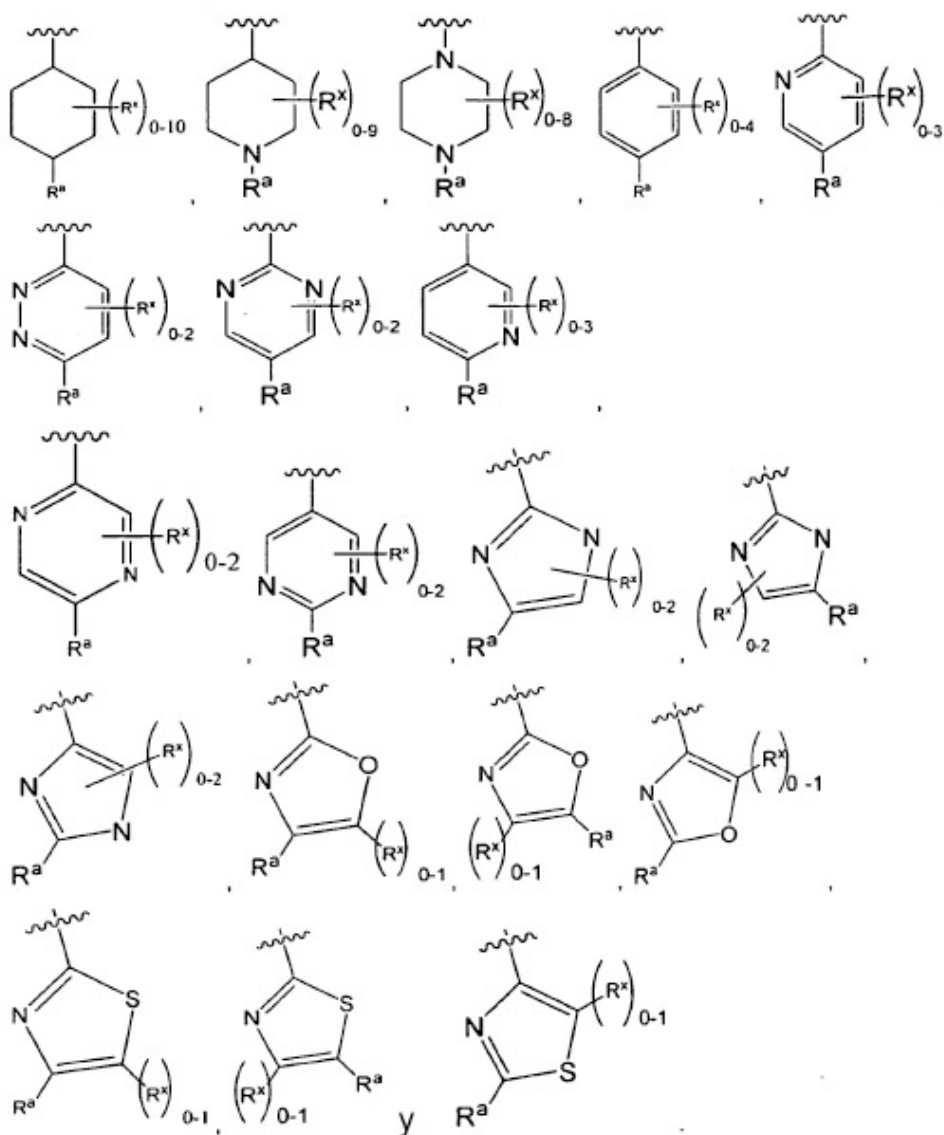
19. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IC



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2 ó 3.

20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

- 5 21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R¹ se selecciona de

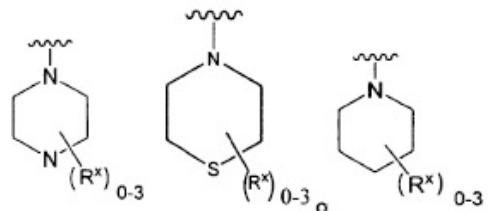


22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R^a se selecciona de

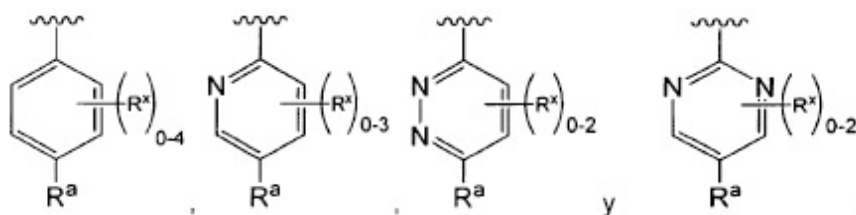
(a) -OR⁵ o -S(O)_nR⁵ en los que R⁵ es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más -OR⁵ o -NR³R⁴;

(b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

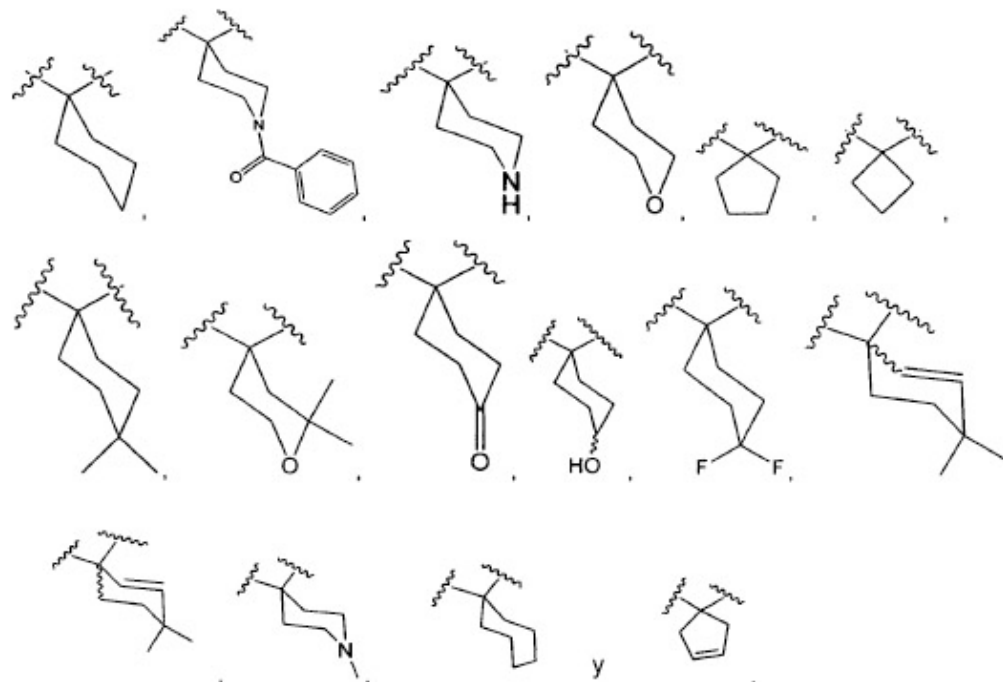
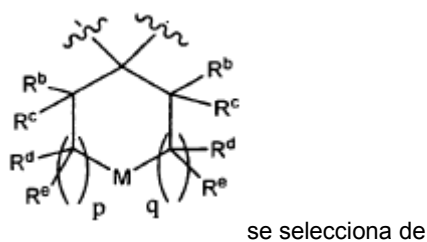
o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar



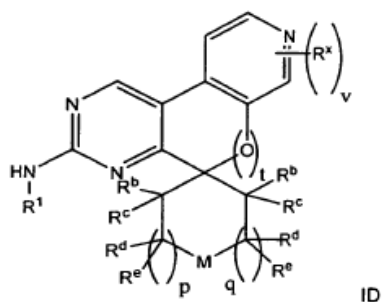
5 23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R^1 se selecciona de



24. Compuesto según la reivindicación 19, en el que



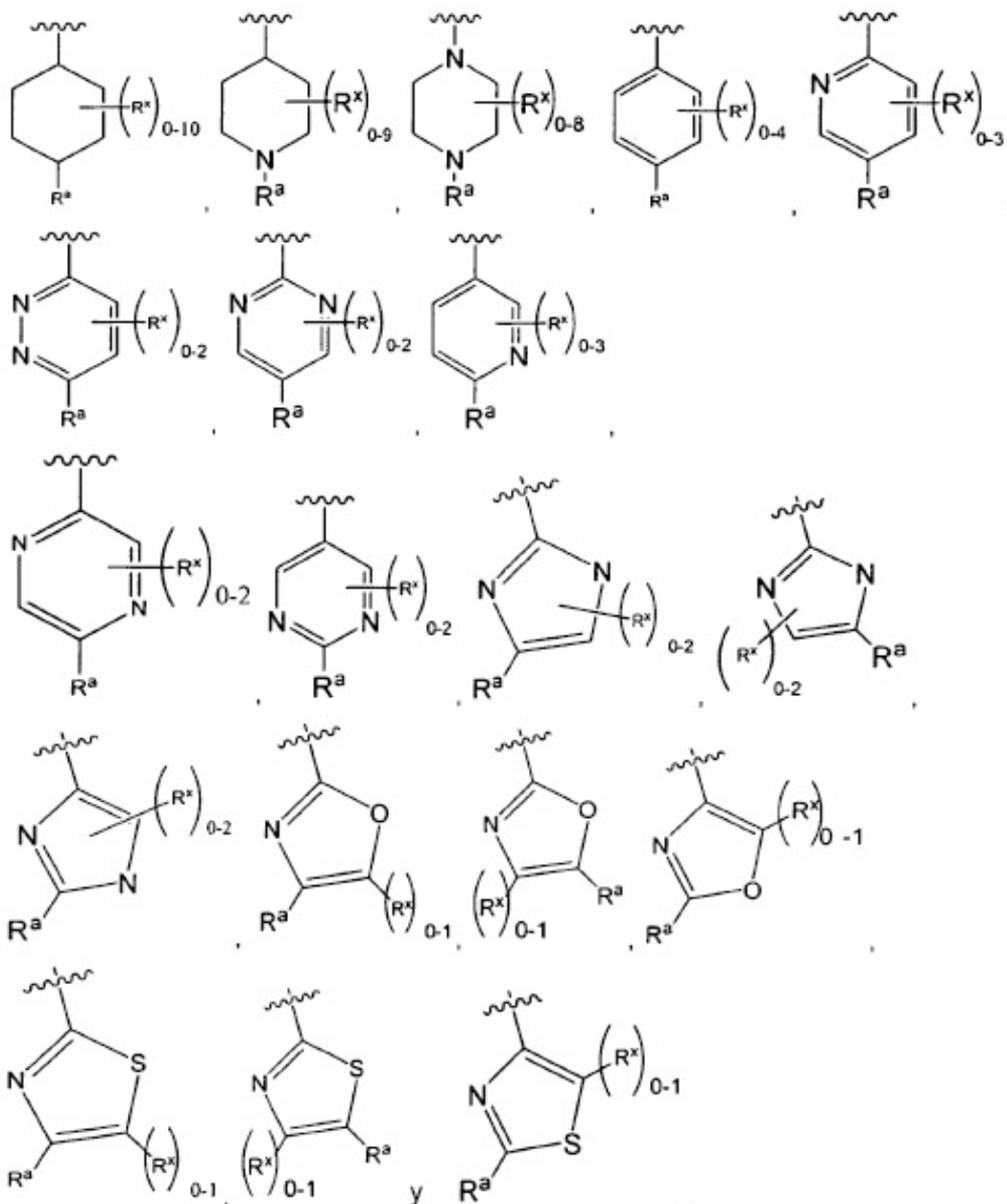
10 25. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula ID



en la que t es 0 ó 1; y v es 0, 1, 2 ó 3.

26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que Y es ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopentadienilo, pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

- 5 27. Compuesto según la reivindicación 26, en el que R^1 se selecciona de

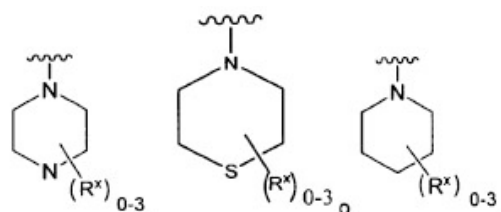


28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R^a se selecciona de

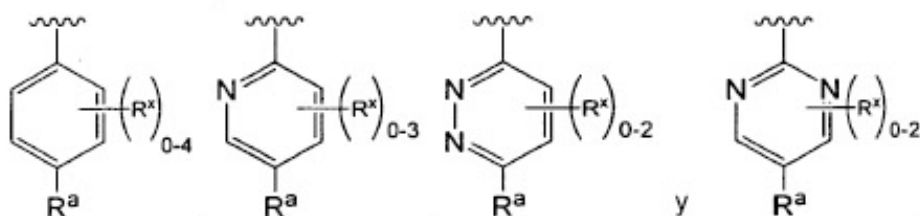
(a) $-OR^5$ o $-S(O)_nR^5$ en los que R^5 es alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

(b) $-C(=O)NR^3R^4$ o $-NR^3R^4$ en los que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido independientemente de manera opcional con uno o más $-OR^5$ o $-NR^3R^4$;

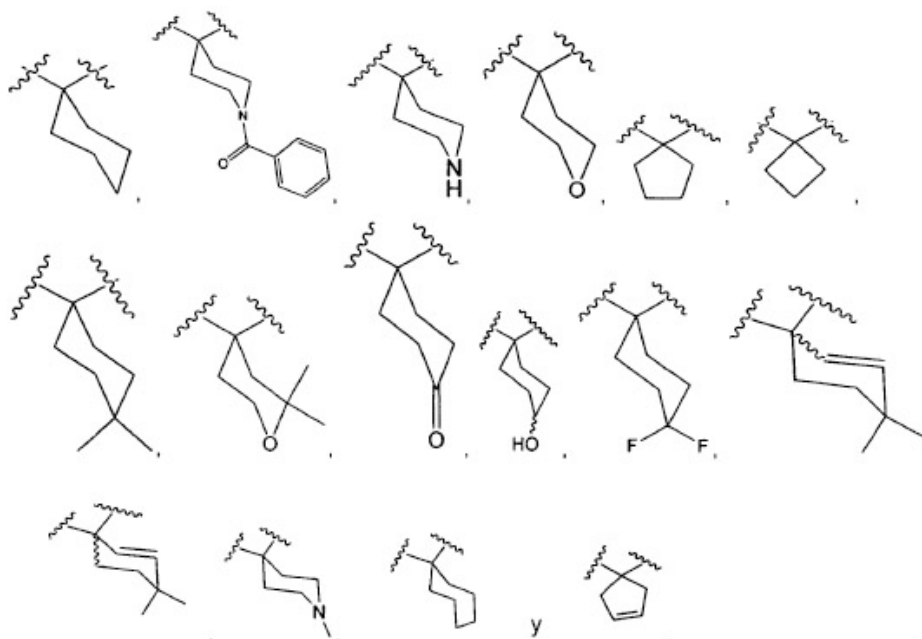
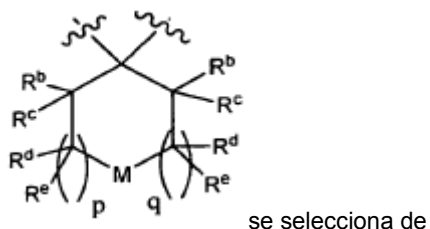
o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar



29. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R^1 se selecciona de



30. Compuesto según la reivindicación 25, en el que



31. Compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionados de
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- 5 N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-1'-(fenilcarbonil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3-amina;
- N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina;
- N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina;
- N-(2-(1-piperazinil)-5-pirimidinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina;
- 10 N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclopentan]-3-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclopentan]-3-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclobutan]-3-amina;
- 7-fluoro-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,4'-piran]-3-amina;
- 15 7-fluoro-N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- 7-fluoro-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- 7-(metilsulfonyl)-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexan]-3-amina;
- 3-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)espiro[cromeno[3,4-d]pirimidin-5,1'-ciclohexano]-7-carbonitrilo;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,6'-pirido[2',3':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-8'-amina;
- 20 4,4-dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- 4,4-dimetil-N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- 25 N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- 30 2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- (4S)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- (4R)-2,2-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;
- 35 diespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',5''-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3''-amina;
- 3'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-4-ol;
- 4,4-difluoro-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,5'-pirido[3',2':5,6]pirano[3,4-d]pirimidin]-3'-amina;

- 4,4-dimetil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 4,4-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 5 N-(6-(4-(dimetilamino)-1-piperidinil)-3-piridinil)-4,4-dimetilespiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 4,4-dimetil-N-(6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- N-(6-(1-piperazinil)-3-piridinil)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 10 N-(4-(1-piperazinilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 7,7-dimetil-N-(4-(1-piperazinil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina;
- N-(4-(1-piperidinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina;
- 15 N-(4-(4-morfolinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina;
- 1'-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)espiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piperidin]-2-amina;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina;
- N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina;
- N-(3-fluoro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno[2,1-d]pirimidin-9,4'-piran]-2-amina;
- 20 4-(4-(espiro[ciclohexano-1,9'-indeno[2,1-d]pirimidin]-2'-ilamino)fenil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo;
- N-(4-(1-piperazinil)fenil)espiro[ciclohexano-1,9'-indeno[2,1-d]pirimidin]-2'-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclopentano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 9,9-dietil-N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-9H-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-2-amina
- 25 N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[cicloheptano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- N-(5-(1-piperazinil)-2-piridinil)espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- (3R)-1-(6-(espiro[ciclohexano-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-ilamino)-3-piridazinilo)-3-pirrolidinol;
- 30 2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[cicloheptano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona;
- 2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclohexano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona;
- 2'-((4-(1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclopentano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona;
- 2'-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)espiro[ciclohexano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'(6'H)-ona;
- 5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ol;
- 35 5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-6',7'-dihidro-5'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ol;
- 5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-7'H-espiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-7'-ona;
- 5'-metil-2'-((5-(1-piperazinil)-2-piridinil)amino)-5',6'-dihidro-7'H-espiro[ciclopent-3-eno-1,8'-quinazolin]-7'-ona;
- 4,4-dimetil-N-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-piridinil)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina;
- 40 4,4-dimetil-N-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-piridazin-3-il)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-

pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina; y

4,4-dimetil-N-(6-((cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)espiro[ciclohex-2-eno-1,9'-pirido[4',3':3,4]ciclopenta[1,2-d]pirimidin]-2'-amina.

- 5
32. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 junto con un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.
33. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
34. Compuesto para su uso según la reivindicación 33, en el que dicho compuesto según la reivindicación 1 se administra en combinación con al menos un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes misceláneos.
- 10
35. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la reducción de tamaño del tumor en un sujeto.
36. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la reducción de metástasis en un tumor en un sujeto.
37. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.