

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 960**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2013 PCT/EP2013/002966**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14063778**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2013 E 13774069 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2912037**

54 Título: **Compuestos de 2-aminopiridina**

30 Prioridad:

27.10.2012 EP 12006952

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

06.02.2019

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (50.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE y
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(50.0%)

72 Inventor/es:

SCHIEMANN, KAI;
STIEBER, FRANK;
BLAGG, JULIAN;
MALLINGER, AURELIE;
WAALBOER, DENNIS;
RINK, CHRISTIAN y
CRUMPLER, SIMON ROSS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 960 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 2-aminopiridina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos novedosos de 2-aminopiridina sustituidos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer, así como enfermedades inflamatorias o degenerativas, en mamíferos. La presente invención también abarca una composición farmacéutica que contiene tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada.

10 Las proteínas Wnt comprenden una gran familia de ligandos secretados ricos en cisteína que están altamente conservados entre las especies. Actualmente, se cree que tres rutas diferentes están activadas por la señalización de Wnt: la cascada canónica de Wnt/ β -catenina, la ruta de polaridad de las células planares no canónicas y la ruta de Wnt/ Ca^{2+} . De estas tres, la ruta canónica se comprende mejor y tiene la mayor relevancia para el cáncer. Por lo tanto, este proyecto se enfoca en la señalización canónica de Wnt/ β -catenina.

15 En la ruta canónica, la β -catenina es el mediador clave de la señalización Wnt. En ausencia de ligandos Wnt, un complejo de proteínas, que contiene Axin, poliposis coli adenomatosa (APC), glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK3 β) y caseína quinasa 1 (CK1), funciona en la fosforilación de la β -catenina y, por lo tanto, la marca para su destrucción a través de la ubiquitinación y degradación por el proteasoma. Siguiendo la unión de Wnt a un complejo receptor compuesto por miembros de la familia Frizzled (Fz) de siete transmembranas, receptores de serpiente y proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 5/6 (LRP5/6), Dishevelled (Dsh) y Axin se reclutan para la membrana de plasma. Subsecuentemente, el complejo Axin-APC-GSK3 β se inhibe, la β -catenina no fosforilada se acumula en el citoplasma y luego se transloca al núcleo donde regula la expresión del gen diana en combinación con miembros de la familia del factor de células T/ factor potenciador linfocitario (TCF/LEF) que se une al ADN. Se han descrito muchos genes diana diferentes de la señalización de Wnt/ β -catenina canónica (por ejemplo, C-Myc, ciclina D1, VEGF, survivina) que están implicados en el crecimiento celular, la migración y la supervivencia (Logan y Nusse, Annu Rev Cell Dev Biol. 2004; 20: 781-810).

25 La cascada de señalización de Wnt/ β -catenina se sobreactiva con frecuencia en diferentes tipos de tumores y varias proteínas de la ruta actúan como oncogenes o supresores de tumores (Giles et al., Biochim Biophys Acta. 2003 5 de junio; 1653 (1): 1- 24, van Es et al., Curr Opin Genet Dev. 2003 Feb; 13 (1): 28-33).

30 De manera más prominente, el APC supresor de tumores está mutado en casi el 60% de todos los cánceres de colon. Además, muchos cánceres de colon expresan β -catenina mutada que no puede ser fosforilada y, por lo tanto, está estabilizada. Adicionalmente, se han detectado mutaciones de pérdida función del supresor de tumores Axin en los cánceres hepatocelular, pulmonar y de colon. Por lo tanto, la interferencia con la señalización de Wnt/ β -catenina es una estrategia concebible para el tratamiento del cáncer (revisado en Dihlmann & von Knebel Doeberitz, Int J. Cancer: 113, 515-524 (2005), Luu et al., Curr Cancer Drug Targets. 2004 Dec;4(8):653-71).

35 El documento WO 2010/041054 divulga una serie de compuestos químicos que actúan sobre la ruta de Wnt.

Sin embargo, como aún no se ha comercializado un tratamiento terapéutico dirigido a esta ruta, todavía existe una importante necesidad médica no satisfecha, por lo que se deben identificar y desarrollar inhibidores de la ruta de Wnt más prometedores.

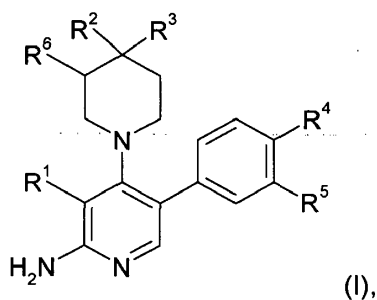
40 Por ejemplo, el compuesto "E60" divulgado en la página 73 del documento WO 2010/041054, aunque muestra una actividad inhibitoria prometedora (consulte la Tabla A en la página 93), al mismo tiempo tiene un alto aclaramiento intrínseco microsomal hepático humano (CLint). Esta es una propiedad desfavorable para un ingrediente activo farmacéutico, ya que conduce a una dosificación más alta y/o más frecuente en comparación con los compuestos con un bajo CLint.

Descripción de la invención.

45 Es, por lo tanto, el objeto de la presente invención proporcionar inhibidores novedosos de la ruta de Wnt que sean útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas, como el cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como a su solubilidad, aclaramiento metabólico y características de biodisponibilidad.

50 Como resultado, esta invención proporciona compuestos novedosos de 2-aminopiridina sustituidos o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de la ruta de Wnt y son útiles como medicamentos, especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y más adelante.

Los compuestos están definidos por la Fórmula (I):



en donde:

R¹

es H, LA, Hal, CN, S(LA), CA,

5 R²

es H, NH₂, LA, NH(LA), Hal, X-Cyc,

R³

es LA, Hal, CN, CONH₂, CONH(LA),

o

10 R², R³

junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que es sustituido por 1 o 2 grupos oxo, cuyo heterociclo puede estar monosustituido adicionalmente por LA, y cuyo heterociclo puede formar un sistema de anillo condensado con un grupo fenilo o piridilo

R⁴

15 es H, LA, CONH(LA) o X-Cyc,

R⁵

es H, F,

o

R⁴, R⁵

20 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que está, opcionalmente, mono- di o trisustituido independientemente por oxo, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-, o que está, opcionalmente, monosustituido por CA,

R⁶

es H, LA, OH o F,

25 Cyc

es un homociclo o heterociclo monocíclico, alifático o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que puede estar mono- o di-sustituido por oxo, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-, o monosustituido por CA,

X

30 es -CH₂-, -C₂H₄-, -NH-, -O-, o un enlace,

LA

es alquilo no ramificado o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y/o 1 grupo CH₂ puede ser reemplazado por -O-, -NH- o -SO₂-, y/o 1 grupo CH puede ser reemplazado por N,

35 CA

es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono del anillo y 1 o 2 átomos de carbono sin anillo, en el que cicloalquilo o cicloalquil alquilo, 1 grupo CH₂ puede ser reemplazado por -O-, o 1 grupo CH puede ser reemplazado por N, y

Hal

5 es F, Cl, Br o I.

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Más atrás y más adelante, los residuos y los parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I) en la que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a más adelante.

10

Hal significa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

"LA" denota por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, metoxietilo, dimetilAminometilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, isopropenilo, etenilo, etinilo o prop-1-inilo,

15

"CA" denota por ejemplo ciclopropilo, (ciclopropil)metilo, ciclobutilo, (ciclopentil)etilo, tetrahidropirano, pirrolidin-1-il-etilo, piperidinilo u oxetanilo.

"Cyc" denota, por ejemplo fenilo, oxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, isoxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- o 6-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazin-2- o 3-ilo, piridazin-3- o 4-ilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo.

20

En una realización preferida, los compuestos de la invención se ajustan a la Fórmula (I), pero en donde

25

R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, (1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on)-9-ilo, (4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-ilo, y

R⁶ es H,

o

30

R², R³ junto con el átomo al que están unidos, forman 1,3-Dihidro-indol-2-on-3-ilo o Aza-1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo, y

R⁶ es H,

o

R⁴ es morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, piridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo,

cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o monosustituido por LA, OH, NH₂, HO(LA)- o NH₂(LA)-, y

35

R⁵ es H,

o

40

R⁴, R⁵ junto con el anillo de fenilo al que están unidos, forman 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-6-ilo, 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiufen-5-ilo, 1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-ilo,

cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o sustituido por LA, OH, NH₂, HO(LA)- o NH₂(LA)-,

o

R¹ es Hal o C(Hal)₃,

45

o

R⁴ es morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, y

R⁵ es H,

o

5 R⁴, R⁵ junto con el anillo de fenilo al que están unidos, forman 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilo, (3H-benzooxazol-2-on)-5-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 1-etil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-6-ilo, 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiofen-5-ilo, 2-etil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-ilo,

10

o

R¹ es F, Cl o CF₃,

o

15 R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, y

R⁶ es H,

o

R¹ es F, Cl o CF₃,

20 R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, y

20

R⁶ es H,

o

R² es H,

R³ es CN, CONH₂, y

25 R⁶ es H,

o

R² es H,

R³ es CN, y

30 R⁶ es OH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden presentarse en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por lo tanto, también se refiere a las formas ópticamente activas, enantiómeros, racematos, diastereómeros, colectivamente: estereoisómeros, de estos compuestos.

35 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por los expertos en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.

40 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, de manera adecuada Aminoácidos protegidos en N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica del enantiómero con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en sílica gel). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo, en la relación 82:15:3.

45

Un método atrayente para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, acetil ésteres) es el uso de enzimas, en particular esterases.

Es bien sabido que los átomos pueden tener masas atómicas o números de masa que difieren de las masas atómicas o números de masa de los átomos que usualmente son de origen natural. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto de la presente invención por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. La incorporación de isótopos más pesados, especialmente deuterio (^2H), en un compuesto de la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la vida media in vivo o dosificaciones más bajas. Por lo tanto, estos isótopos se incluyen en la definición de átomos H, C, N, etc., tal como se usan en los compuestos químicos de esta invención.

Cuando puede producirse tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención, las formas individuales, por ejemplo, la forma de ceto o enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier relación. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares.

Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros, por ejemplo, utilizando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplado con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la posterior separación de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectivas usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o Aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietiláctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que son conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

El término "solvatos farmacéuticamente aceptables" significa formas de adición con solventes farmacéuticamente aceptables que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo un mono o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, dietil eterato.

Por lo tanto, los siguientes ítems también están de acuerdo con la invención:

- a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluidas sus mezclas en todas las relaciones,
- b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los artículos mencionados bajo (a),
- c) solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados bajo (a) y (b).

Debe entenderse que todas las referencias a los compuestos anteriores y siguientes están destinados a incluir estos ítems, en particular solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. .

10 "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes. o por disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos diferentes como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, u otros inhibidores de la ruta de Wnt.

20 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (nasal o bucal), o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado. dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se traten y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificaciones unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

25 En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para uso en el tratamiento de cáncer tal como cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, pecho, cabeza y cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, uterino, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, así como malignidades hematológicas tal como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumor sólido o líquido. Preferiblemente, el cáncer a tratar se elige entre los tipos de tumores de colon, pulmón, mama y hematológicos.

30 Además, dichos compuestos y composición farmacéutica son para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino o enfermedades degenerativas tales como osteoartritis y enfermedad de Alzheimer.

35 Un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento también se puede usar para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico contra el cáncer, en donde las cantidades del compuesto, y de los otros agentes terapéuticos contra el cáncer son, en conjunto, efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen muchos productos terapéuticos anticancerosos en la técnica. El agente terapéutico contra el cáncer se puede seleccionar entre los siguientes grupos de agentes:

40 Agentes alquilantes, tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, imosulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, TH-302, VAL-083.

Compuestos de platino tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino.

Agentes que alteran el ADN tal como la amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicin, pixantrone, laromustine.

45 Inhibidores de la topoisomerasa tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecan, acetato de elliptinio, voreloxina.

Modificadores de microtúbulos tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulin, ixabepilone, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vindesine, vinflunine; fosbretabulina, tesetaxel.

50 Antimetabolitos tales como asparaginasa, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridine, elacitarabine, raltitrexed, sapacitabine, tegafur, trimetrexato;

55 Antibióticos anticancerígenos tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunubicina, plicaminina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina.

- 5 Hormonas/Antagonistas tales como abarelix, abiraterone, bicalutamida, buserelin, calusterone, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolone, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida.
- 10 Inhibidores de la aromatasa tales como Aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano.
- Inhibidores de la quinasa de moléculas pequeñas tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurin, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurin, motesanib, neratinib, orantinib, perfosine, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninate, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malate, ibrutinib, icotinib, buparlisib, cipatinib, cobimetinib, idelalisib, fedratinib, XL-647.
- 15 Fotosensibilizantes tales como el metoxsaleno; porfímero sódico, talaporfina, temoporfina.
- Anticuerpos tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, racotumomab, tabalumab, EMD-525797, nivolumab.
- 20 Citoquinas tales como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b; celmoleuquina, tasonermin, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante.
- Conjugados de fármacos tales como denileuquina, diftiox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane I123, prednimustine, trastuzumab emtansine, estramustine, gemtuzumab, ozogamicin, aflibercept; cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicin, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab, vintafolide.
- 25 Vacunas tales como sipuleucel; vitespen, emepepimut-S, oncoVAX, rindopepimut³, troVax, MGN-1601, MGN-1703.
- Varios: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, ácido pamidónico, pegaspargase, pentostatina, sipuleucel, sizofiran, tamibarotene, temsirolimus, thalidomide, tretinoín, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazole, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazole, panobinostat, peretinoin, plitidepsin, pomalidomide, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, thymalfasin, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicine,
- 30 picibanilo, reolisina, clorhidrato de retaspimicina, trebananib, virulizina, carfilzomib, endostatina, immucothel, belinostat, MGN-1703.
- 35 Un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica se puede usar en combinación con radioterapia, en donde la cantidad del compuesto o composición farmacéutica está en combinación con la radioterapia efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención, o composición farmacéutica, en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento. Se cree que los
- 40 compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el propósito de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células.
- 45 Por consiguiente, se puede administrar una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica a un mamífero, cantidad que es efectiva para sensibilizar células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento.
- 50 En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.
- 55

- Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse por ruta intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.
- Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina.
- Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.
- Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar recubiertas con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.
- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por ruta parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de aplicación mediante jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.
- Se puede emplear cualquier ruta de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.
- La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que se va a tratar y la severidad de la condición que se va a tratar. Tal dosificación puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.
- Cuando se tratan enfermedades inflamatorias, degenerativas o hiperproliferativas para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente administrado en una sola dosis diaria. Para mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.
- La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas mezclas de los mismos en todas las relaciones, y
 - una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.
- El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.
- A modo de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ac.	Acuoso
ATP	Trifosfato de adenosina
b	Pico ancho
Boc	carbamato de tert butilo
Boc ₂ O	Dicarbonato de di-tert-butilo
calc	Calculado
cHex	Ciclohexano
CDCl ₃	Deutero-cloroformo
d	Doblete
dba	Dibencilideno acetona
DCM	Diclorometano
DME	Etilenglicol dimetiléter
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
ESI	Ionización por electroaspersión
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución.
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.
m	Multiplete
m/z	Relación masa-a-carga

Designación	
min	Minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
nd	No determinado
NMP	N-Metil-2-pirrolidinona
RMN, 1H	Resonancia magnética nuclear, protón
PMB	Para metoxi bencilo
q	Cuadruplete (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete
tert	Terciario
TFA	Ácido Trifluoro acético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades normales en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento pueden prepararse fácilmente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

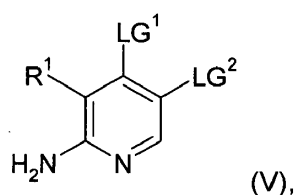
- 15 Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de aminas correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y extracción de la base libre de amina liberada en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal

farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

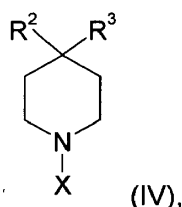
5 La invención se ilustrará, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente.

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron bien sea mediante cromatografía de sílica o HPLC preparativa.

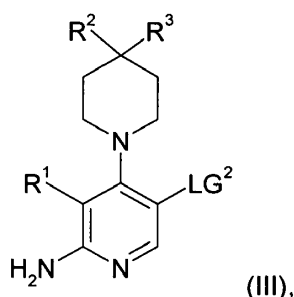
10 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I), en donde un compuesto de Fórmula (V)



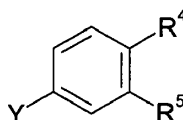
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)



15 para producir un compuesto de Fórmula (III)



que luego se hace reaccionar además con un compuesto de Fórmula (II)



para producir un compuesto de Fórmula (I).

20 LG¹ es un grupo saliente que se usa típicamente en sustituciones aromáticas nucleofílicas, preferiblemente Hal, tal como F, Cl o Br. LG² es un grupo reactivo capaz de reaccionar en reacciones de catalizador metálico (por ejemplo, reacción de Suzuki), tal como Cl, Br o I.

X es H, o un grupo protector de amina típico, tal como BOC, que se escinde bajo las condiciones de reacción. Y es un ácido borónico o un éster borónico.

25 Ejemplos

Método de HPLC (A)

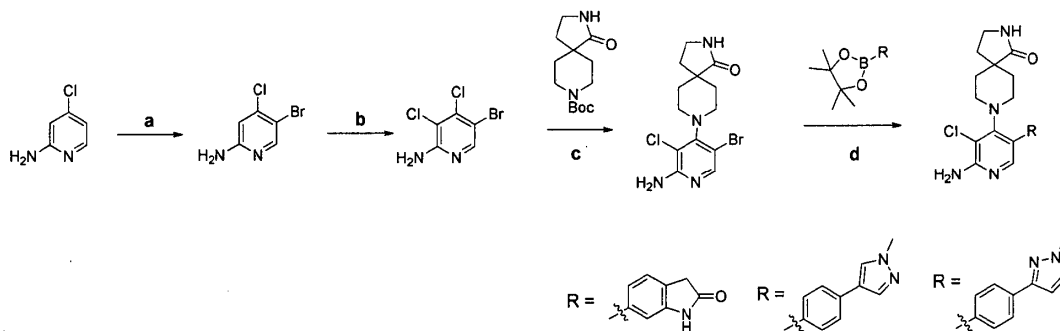
Solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0.1 %

Solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.1 %

- Flujo: 2 mL/min, longitud de onda: 220nm
Gradiente: 0.0 min 1 % de B
0.2 min 1 % de B
3.8 min 100 % de B
- 5 4.2 min 100% de B
Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 100-3.0 mm (Merck KGaA)
Método de HPLC (B)
Solvente A: agua + ácido fórmico 0.1%
Solvente B: metanol + ácido fórmico 0.1%
- 10 Flujo: 1.5 mL/min, longitud de onda: 254nm
Gradiente: 0.0 min 10 % de B
2.5 min 90 % de B
3.5 min 90 % de B
3.8 min 10 % de B
- 15 4.0 min 10 % de B
Columna: Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)
Método de HPLC (C)
Solvente A: agua + ácido fórmico 0.1%
Solvente B: metanol + ácido fórmico 0.1%
- 20 Flujo: 1.5 mL/min, longitud de onda: 220nm
Gradiente: 0.0 min 10 % de B
2.5 min 90 % de B
3.5 min 90 % de B
3.8 min 10 % de B
- 25 4.0 min 10 % de B
Columna: Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)
Método de HPLC (D)
Solvente A: agua + ácido fórmico al 0.05%
Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%
- 30 Flujo: 2 mL/min, longitud de onda: 220nm
Gradiente: 0.0 min 4 % de B
2.8 min 100 % de B
3.3 min 100 % de B
Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3
- 35 Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o las reivindicaciones de ninguna manera.
Síntesis química

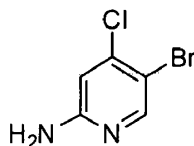
En esta sección, se proporcionan detalles experimentales para un número de compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I) y sus intermedios sintéticos.

1. Derivados de 8-(2-amino-3-cloro-5-fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (22, 7, 16)



5

1a. 5-Bromo-4-cloropiridin-2-amina

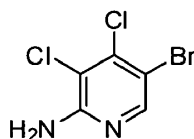


10

Se agregó N-Bromosuccinimida (10.9 g, 61.3 mmol) a una solución de 4-cloro-2-aminopiridina (7.50 g, 58.3 mmol) en acetonitrilo (130 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de color amarillo se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel. (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (10.0 g, 83%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.16 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.57 (bs, 2 H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₅H₅BrClN₂, calculado 208.9297, encontrado 208.9297, Rt = 2.96 min (Método de HPLC B).

15

1b. 5-Bromo-3,4-dicloropiridin-2-amina

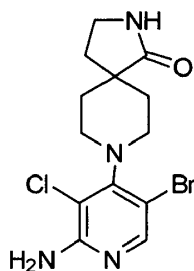


20

Se agregó en porciones N-Clorosuccinimida (6.11 g, 45.8 mmol) a una solución de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (10.0 g, 48.2 mmol) en acetonitrilo (180 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y el sólido cristalizado se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo frío. El residuo se recrystalizó a partir de acetonitrilo caliente para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (10.0 g, 83%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.13 (s, 1H), 6.85 (s, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₅H₄BrCl₂N₂, calculado 240.8929, encontrado 240.8928, Rt = 2.96 min (Método de HPLC B).

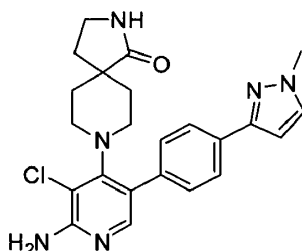
25

1c. 8-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



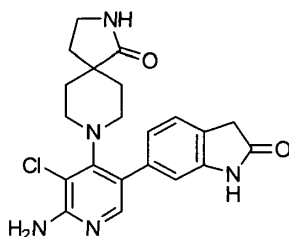
5-Bromo-3,4-dicloropiridin-2-amina (300 mg, 1.24 mmol), 8-boc-2,8-diaza-espiro-[4.5]decan-1-ona (347 mg, 1.36 mmol) y fluoruro de potasio (144 mg, 2.48 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron trietilamina (0.48 mL, 3.72 mmol) y NMP (3 mL) y la mezcla se desgasificó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 2 horas, se enfrió y luego se agregaron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El precipitado resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel. (diclorometano/etanol) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco que contiene 5% de NMP (260 mg, 60%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.34 (bs, 2H), 3.27 - 2.99 (m, 6H), 2.01 (t, J=6.8, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₇BrCl₂N₄O, calculado 359.0269, encontrado 359.0268, Rt= 2.05 min (Método de HPLC B).

1d1. 8-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (22)



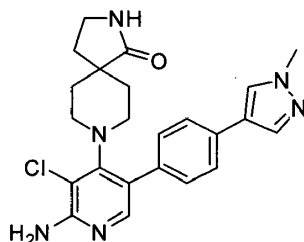
15 8-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (30.0 mg, 0.083 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (23.7 mg, 0.083 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3.05 mg, 4.17 μmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.7 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.23 mL, 0.12 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de ser transferida a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol), purificado además por HPLC preparativa (Gilson, acetonitrilo/agua) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6.00 mg, 16%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.82 (d, J=8.2, 2H), 7.74 (d, J=2.2, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (1H), 7.27 (d, J=8.2, 2H), 6.72 (d, J=2.2, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 2.96 (d, J=12.4, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₃H₂₆ClN₆O, calculado 437.1851, encontrado 437.1838, Rt = 2.00 min (Método de HPLC B).

1d2. 6-(6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)indolin-2-ona (7)



30 8-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (15.0 mg, 0.042 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (11.9 mg, 0.046 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (2.41 mg, 2.09 μmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.4 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.18 mL, 0.058 mmol) y la mezcla se desgasificó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno de nuevo tres veces. La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de ser transferida a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 35%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.6, 1H), 6.81 (dd, J=7.5, 1.3, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (t, J=6.8, 2H), 2.95 (d, J=12.6, 2H), 2.65 (d, J=9.8, 2H), 1.82 (t, J=6.8, 2H), 1.71 (td, J=12.6, 3.6, 2H), 1.23 (d, J=12.6, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₃ClN₅O₂, calculado 412.1535, encontrado 412.1526, Rt= 1.72 min (Método de HPLC B).

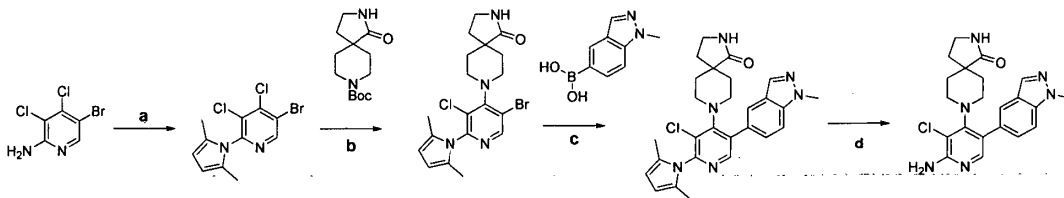
1d3. 8-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (16)



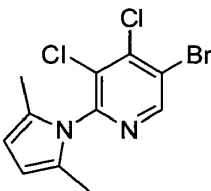
8-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (30.0 mg, 0.083 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (24.9 mg, 0.088 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (4.82 mg, 4.17 μ mol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.77 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.23 mL, 0.117 mmol) y la mezcla se desgasificó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. tres veces. La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de que se enfriara y se transfiriera a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) seguido de purificación adicional utilizando un cartucho SCX₂ (eluyendo con diclorometano/1N NH₃ en metanol). La recristalización a partir de acetato de etilo/dietil éter dio el compuesto del título como un sólido blanco (10.0 mg, 27%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, J=0.6, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺C₂₃H₂₆ClN₆O, calculado 437.1851, encontrado 437.1862, Rt = 1.98 min (Método de HPLC B).

Un enfoque alternativo es proteger la función 2-amino de la piridina durante las reacciones de desplazamiento.

2. 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (25)

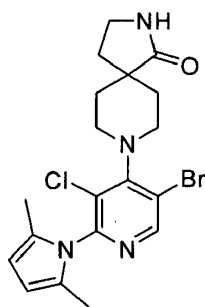


20 2a. 5-Bromo-3,4-dicloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina



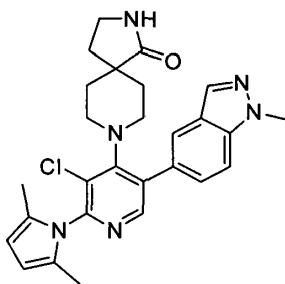
Una solución de 5-bromo-3,4-dicloropiridin-2-amina (500 mg, 2.07 mmol), acetil acetona (0.27 mL, 2.27 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (39.3 mg, 0.21 mmol) en tolueno (3.5 mL) se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite de color marrón resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (360 mg, 55%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.69 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.02 (s, 6H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₀BrCl₂N₂, calculado 318.9399, encontrado 318.9384, Rt = 3.40 min (Método de HPLC B).

2b. 8-(5-Bromo-3-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



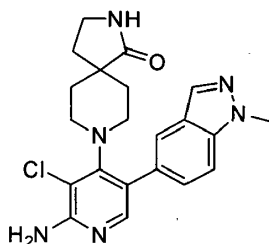
5 5-Bromo-3,4-dicloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina (225 mg, 0.70 mmol) y 8-boc-2,8-diaza-espiro-[4.5]decan-1-ona (197 mg, 0.77 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron trietilamina (0.27 mL, 2.11 mmol) y NMP (2.3 mL) y la mezcla se desgasificó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 1 h antes de que se enfriara y se dejara caer en agua agitada vigorosamente (8 mL). El precipitado resultante se separó por filtración y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (153 mg, 50%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.47 (s, 1H), 6.53 (bs, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.52 - 3.32 (m, 6H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.58 (d, J=13.0, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₉H₂₂BrCl₂N₄O, calculado 437.0738, encontrado 437.0733, Rt = 3.05 min (Método de HPLC B).

2c. 8-(3-Cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



15 8-(5-Bromo-3-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (140 mg, 0.32 mmol), ácido 1-metil-1H-indazol-5-borónico (61.9 mg, 0.35 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11.7 mg, 0.016 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (3 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.895 mL, 0.448 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de ser transferida a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (126 mg, 81%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.6, 1H), 7.41 (d, J=8.6, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 4H), 1.36 (d, J=13.2, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₇H₃₀ClN₆O, calculado 489.2164, encontrado 489.2157, Rt = 3.01 min (Método de HPLC B).

2d. 8-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (25)

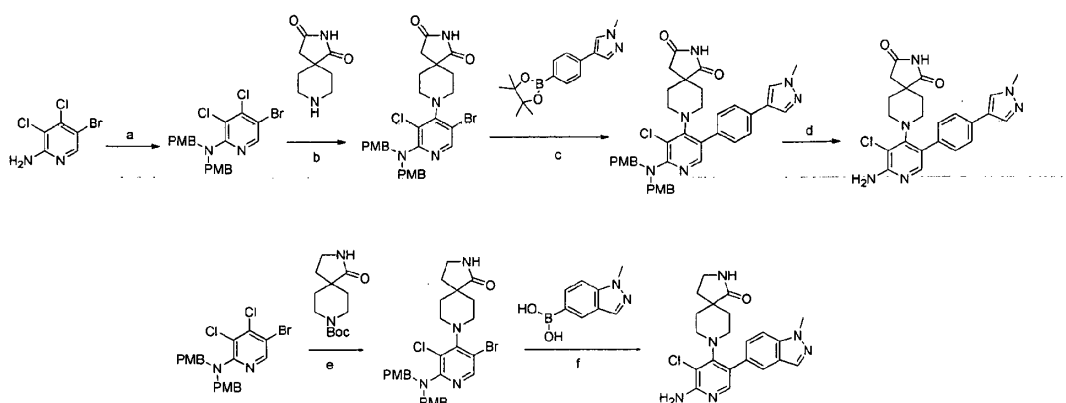


30 Una suspensión de 8-(3-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (50.0 mg, 0.102 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (249 mg, 3.58 mmol) en etanol (0.6 mL) y agua (0.3 mL) se agitó a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta TA antes de que se agregaran

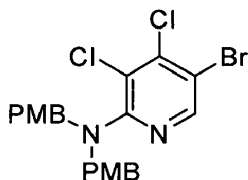
diclorometano y solución de Na_2CO_3 saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) y purificado además mediante el uso de un cartucho de SCX2 (eluyendo con diclorometano/1N NH_3 in metanol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10.0 mg, 24%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) ppm = 8.06 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (dd, $J=8.7, 1.6$, 1H), 6.09 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.8$, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 1.75 (t, $J=6.8$, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$, calculado 411.1695, encontrado 411.1692, $R_t = 1.78$ min (Método de HPLC B).

- 5 La función 2-amino de la piridina también puede protegerse como el derivado bis(4-metoxibencil) en lugar del derivado 2,5-dimetil-pirrólo.

3. 8-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (38) y 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona (25)

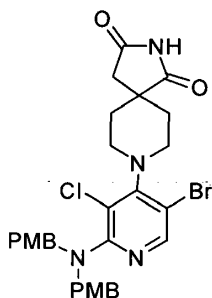


- 15 3a. 5-Bromo-3,4-dicloro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina

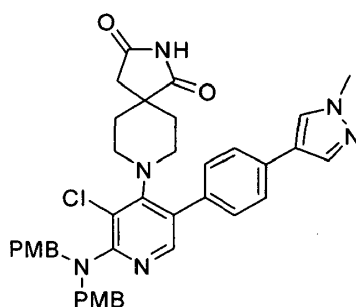


- 20 Se disolvió 5-Bromo-3,4-dicloro-piridin-2-ilamina (7.50 g, 31.0 mmol) en DMF (75 mL) y se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (12.4 g, 77.5 mmol). Bajo agitación, se agregó lentamente hidruro de sodio (3.70 g, 93.0 mmol, solución al 60% en aceite de parafina) y la mezcla se agitó 2 h a TA. Se agregaron 600 mL de solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (300 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo) para obtener un sólido blancuzco (12.5 g, 25.9 mmol, 84%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm = 8.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.6$, 4H), 6.85 (d, $J=8.7$, 4H), 4.42 (s, 4H), 3.81 (s, 6H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H-PMB}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$, calculado 360.9505, encontrado 360.9492, $R_t = 3.51$ min (Método de HPLC B).

- 25 3b. 8-(2-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona

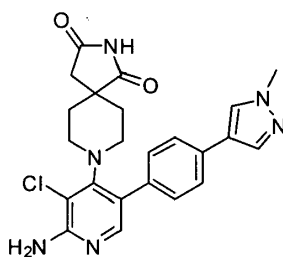


- 5-Bromo-3,4-dicloro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina (200 mg, 0.415 mmol), 2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (77.0 mg, 0.456 mmol) y fluoruro de potasio (48.2 mg, 0.830 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron trietilamina (0.16 mL, 1.24 mmol) y NMP (1 mL) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 2 h y se enfrió, luego se agregaron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. La mezcla del producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 3c. 8-(2-(Bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona



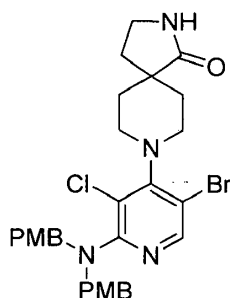
- 15 8-(2-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (90.0 mg, 0.110 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (34.4 mg, 0.121 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.02 mg, 5.50 μmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.8 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.308 mL, 0.154 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de que se enfriara y se transfiriera a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y agua se evaporara por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (35.0 mg, 46%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 3d. 8-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5] decano-1,3-diona (38)
- 25



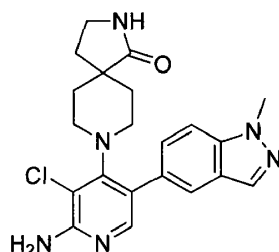
- 30 8-(2-(Bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (35.0 mg, 0.051 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 mL) y la solución de color naranja se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se agregó en NaHCO₃ saturado gota a gota antes de agregar diclorometano y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El precipitado resultante se separó por filtración y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo) seguido por purificación usando un cartucho SCX₂ (eluyendo con diclorometano/1N NH₃ en metanol). El sólido blanco resultante finalmente se purifica por HPLC preparativa (Gilson, acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.00 mg, 7% durante 3 etapas). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J=0.5, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2, 2H), 7.24 (d, J=8.2, 2H), 6.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (d, J=12.8, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.78 (t, J=11.9, 2H), 1.44 (d, J=11.9, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₃H₂₄ClN₆O₂, calculado 451.1644, encontrado 451.1632, Rt = 1.93 min (Método de HPLC B).

- 35 3e. 8-{2-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-5-bromo-3-cloro-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



5 (5-Bromo-3,4-dicloro-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (1.60 g, 3.32 mmol), tert-butil éster de ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (1.52 g, 5.97 mmol) y trietilamina (0.755 g, 7.47 mmol) en NMP (10 mL) se calentaron en un vial de microondas durante 60 min a 220°C. La mezcla se vertió en agua (600 mL), El precipitado formado se filtró y se lavó. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo). Se obtuvieron 1.08 g (1.80 mmol, 54%) de un sólido incoloro.

3f. 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (25)



10 8-{2-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-5-bromo-3-cloro-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 0.768 mmol) y ácido 1-metilindazol-5-borónico (165 mg, 0.94 mmol) se suspendieron en solución de carbonato de sodio 0.5 M (2.5 mL) y acetonitrilo (10 mL). La mezcla se desgasificó, se agregó complejo de dicloruro diclorometano (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (25.5 mg, 0.031 mmol) y la mezcla se sometió a microondas bajo atmósfera de nitrógeno durante 60 min a 120°C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó usando cromatografía instantánea. Para la eliminación del grupo protector, el residuo se disolvió en 5 mL de ácido trifluoro acético y se agitó durante 2 h a TA. La solución se evaporó hasta sequedad, se agregó 20 mL de agua y se ajustó un pH débilmente básico agregando hidrogenocarbonato de sodio sólido y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó usando cromatografía instantánea (metanol/diclorometano). Se obtuvieron 143 mg (0.348 mmol, 45% (2 etapas)) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) ppm = 8.06 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 6.09 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.07 (t, J=6.8, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 1.75 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).

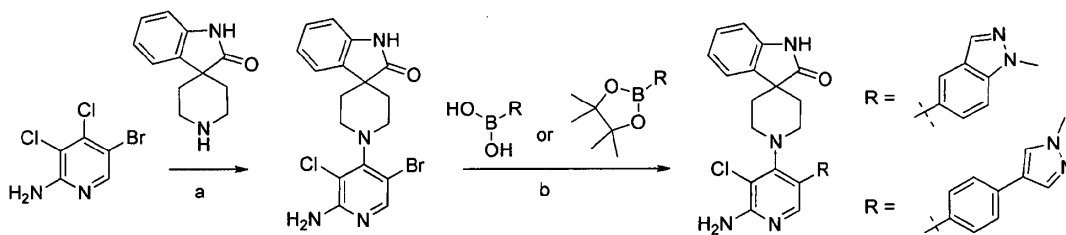
15

20

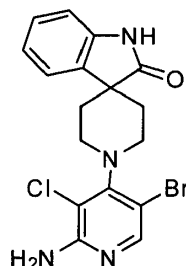
Los compuestos 1,3,7, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 32, 33, 35, 38, 39, 43, 44, 49, 58, 59, 62, 67, 69, 70, 71, 72 y 73 han sido preparados por uno de los métodos descritos anteriormente.

25 La misma cascada de reacción se empleó para hacer reaccionar 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona o tert-butil éster de ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico con 5-bromo-3,4-dicloro-piridin-2-ilo amina no protegida o protegida, seguido de la reacción de Suzuki y desprotección, si corresponde, dando como resultado 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 20, 21, 29, 34, 36, 37,41, 42, 54, 55, 60 y 63,

30 4. 1'-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (31) y 1'-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (11)



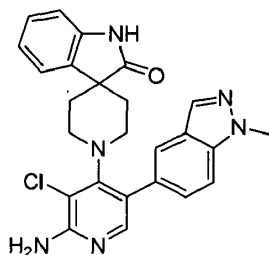
4a. 1'-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona



5 5-Bromo-3,4-dicloro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina (100 mg, 0.413 mmol), espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (92.0 mg, 0.455 mmol) y fluoruro de potasio (48.0 mg, 0.827 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron trietilamina (0.159 mL, 1.24 mmol) y NMP (1 mL) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 1.5 h antes de

10 añadir la mezcla a agua agitada vigorosamente (20 ml) gota a gota. El precipitado resultante se separó por filtración y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol). La recristalización a partir de acetato de etilo/dietil éter dio el compuesto del título como un sólido blanco (45.5 mg, 27%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.2, 1H), 7.22 (t, J=7.7, 1H), 7.01 (dd, J=7.2, 7.2, 1H), 6.88 (d, J=7.2, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 2.08 - 1.64 (m, 4H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₇H₁₇BrClN₄O, calculado 407.0269, encontrado 407.0264, Rt= 2.99 min (Método de HPLC B).

15 4b1. 1'-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (31)

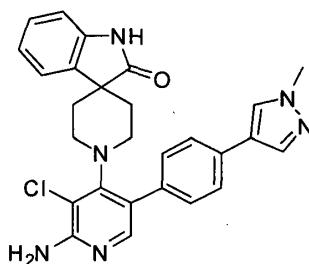


20 1'-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (20.0 mg, 0.049 mmol), ácido 1-metil-1H-indazol-5-ilborónico (8.63 mg, 0.049 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2.83 mg, 2.45 μmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.5 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.137 mL, 0.069 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de ser transferida a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía

25 sobre sílica gel (diclorometano/etanol) seguido por purificación usando un cartucho SCX₂ (eluyendo con diclorometano/1N NH₃ en metanol). La recristalización a partir de acetato de etilo/dietil éter dio el compuesto del título como un sólido blanco (10.0 mg, 44%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.21 (d, J=7.5, 1H), 7.15 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 6.88 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 6.8 (d, J=7.5, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.21 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₅H₂₃ClN₆O, calculado 459.1695, encontrado 459.1682, Rt = 2.33 min (Método de HPLC B).

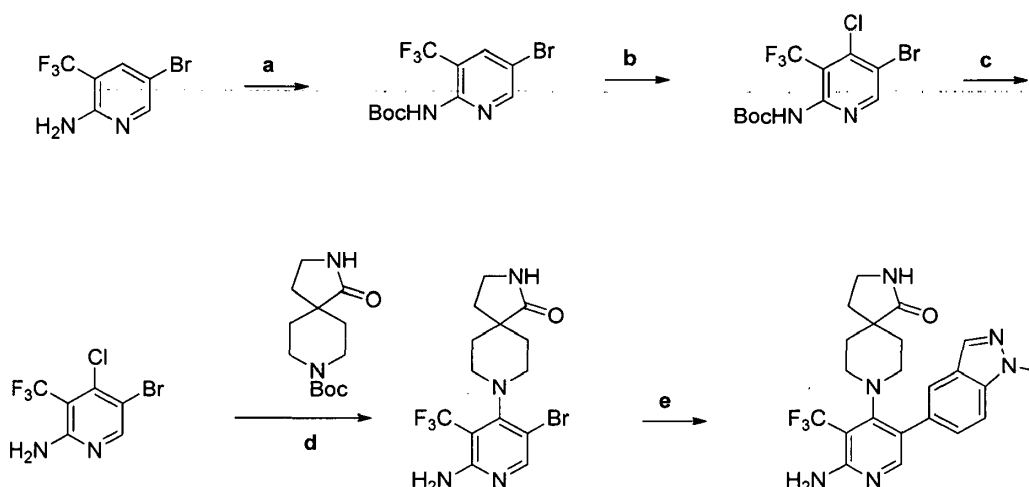
30

4b2. 1'-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (11)

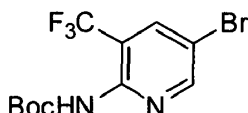


1'-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (22 mg, 0.054 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (15.3 mg, 0.054 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (3.12 mg, 2.70 μ mol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno. (cada tres veces). Se agregaron acetonitrilo (0.6 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5M, 0.151 mL, 0.076 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h antes de ser transferida a un matraz con la ayuda de cloroformo/metanol y el agua se evaporó por eliminación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (diclorometano/etanol) seguido por purificación adicional mediante HPLC preparativa (Gilson, acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10.0 mg, 38%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d⁶) ppm = 10.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (d, J=6.1, 2H), 7.35 (d, J=8.0, 2H), 7.30 (d, J=7.4, 1H), 7.17 (dd, J=7.7, 0.9, 1H), 6.97 (dd, J=7.6, 0.9, 1H), 6.83 (d, J=7.6, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₇H₂₆ClN₆O, calculado 485.1851, encontrado 485.1831, Rt = 2.38 min (Método de HPLC B).

5. 8-(2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (39)

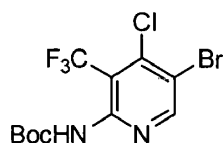


5a. 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo



Se agregó NaH (0.398 g, 9.96 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amino (1.00 g, 4.15 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 60 min después de lo cual la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó Boc₂O (0.906 g, 4.15 mmol) en THF (10 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc/ciclohexano) no tuvo éxito y el producto todavía estaba contaminado con aproximadamente 4% de material de partida sin reaccionar. La sublimación durante la noche (30 mbar, 110°C) produjo el producto (0.54 g, 38%) como cristales incoloros. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.68 (d, J=2.4, 1H), 8.01 (dd, J=2.4, 0.6, 1H), 7.00 (s, 1H), 1.54 (s, 9H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H-Boc]⁺ C₆H₅BrF₃N₂ calculado 240.9583, encontrado 240.9581, Rt = 2.92 min ((Método de HPLC B).

5b. 5-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo



Se agregó butil-litio (1.6 M en hexanos, 0.766 mL, 1.23 mmol) a diisopropilamina (0.189 mL, 1.34 mmol) en THF (3.5 mL) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min se agregó 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato

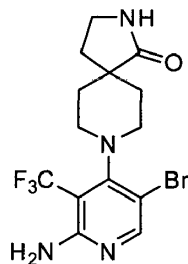
de tert-butilo (190 mg, 0.557 mmol) en THF (1.5 mL) gota a gota dando como resultado una solución de color amarillo oscuro. Después de 1 h, se agregó gota a gota hexacloroetano (343 mg, 1.448 mmol) en THF (1 mL) a la suspensión de color marrón amarilla, dando como resultado una solución de color marrón oscuro. Después de agitar a -78 °C durante 80 min, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 15 min, y luego se inactivo con NH₄Cl saturado (ac.). La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (3x) y Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/ciclohexano) para dar el producto (157 mg, 75%) como un sólido de color crema. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.67 (s, 1H), 7.24 (bs, 1H), 1.51 (s, 9H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H-Boc]⁺ C₆H₄BrClF₃N₂, calculado 274.9193, encontrado 274.9191, Rt = 3.11 min (Método de HPLC B).

5c. 5-Bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



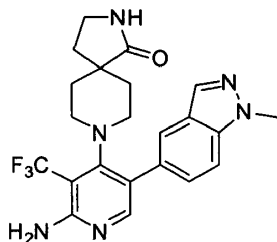
5-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo (150 mg, 0.399 mmol) se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó TFA (2 mL) a TA. Después de 2.5 h la reacción se completó y el solvente se evaporó. El producto crudo se redisolvió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ acuoso (0.5 M) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó para dar el producto (109 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.31 (s, 1H), 5.27 (s, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺C₆H₄BrClF₃N₂ calculado 274.9193, encontrado 274.9190, Rt = 3.02 min (Método de HPLC B).

5d: 8-(2-amino-5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (87.0 mg, 0.316 mmol), tert-butilo 1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (241 mg, 0.948 mmol) y trietilamina (0.044 mL, 0.316 mmol) en 2-metoxi-2-isopropanol (1 mL) se hizo reaccionar durante 2 h a 220 °C en el microondas bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (35.0 mg, 28%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.19 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.24 - 4.92 (m, 2H), 3.37 (t, J=6.7, 2H), 3.67 - 2.80 (m, 4H), 2.16 (t, J=6.7, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.47 (d, J=13.8, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺C₁₄H₁₇BrF₃N₄O calculado 393.0532, encontrado 393.0535, Rt = 2.51 min (Método de HPLC B).

5e. 8-(2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (39)

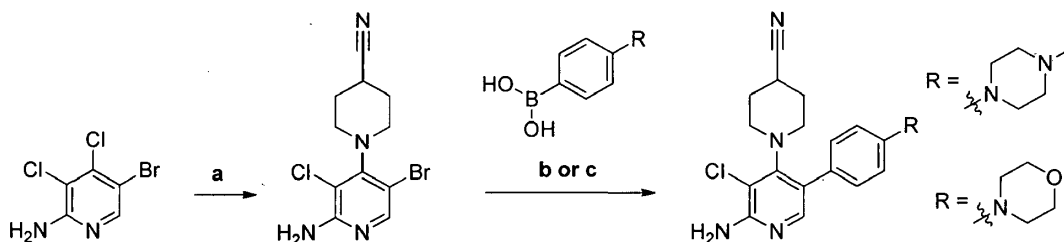


8-(2-amino-5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (22.0 mg, 0.056 mmol), ácido 1-metil-1H-indazol-5-ilborónico (10.8 mg, 0.062 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.30 mg, 2.80 μmol) se cargaron en un vial de microondas que se selló y enjuagó con nitrógeno. Se agregaron acetonitrilo (0.7 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5 M, 0.154 mL, 0.077 mmol) y se retiró el séptum de goma y el vial se tapó. La mezcla de reacción se calentó en el

microondas a 120 °C durante 75 min y luego se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) seguido por TLC preparativa (MeOH/DCM) produjo el compuesto del título (3.30 mg, 13%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.03 (d, J=1.0, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dd, J=1.6, 0.8, 1H), 7.49 (d, J=8.6, 1H), 7.36 (d, J=8.6, 1H), 5.33 (bs, 1H), 5.07 (bs, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.8, 2H), 3.07 (dt, J=12.3, 3.4, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.16 (d, J=13.1, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₂H₂₄F₃N₆O calculado 445.1958, encontrado 445.1955, Rt = 1.94 min (Método de HPLC B).

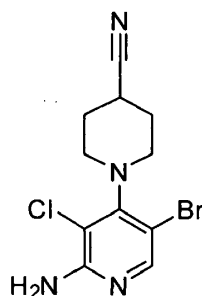
5

6. 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (30) y 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-morfolinofenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (27)



10

6a. 1-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo

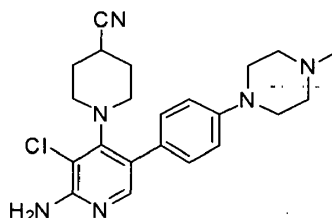


15

5-Bromo-3,4-dicloropiridin-2-amina (400 mg, 1.65 mmol) se disolvió en NMP (2.5 mL) y se agregó 4-cianopiridina (911 mg, 8.27 mmol). El vial se selló y se colocó a alto vacío hasta que cesó la efervescencia. Después de cinco ciclos de vacío/nitrógeno, se eliminó el séptum y se tapó el vial y se calentó en el microondas bajo atmósfera de nitrógeno a 200 °C durante 3 h. La reacción se certió en agua y se extrajo con EtOAc/cHex (1:1, 3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/ciclohexano/DCM) para dar el producto (0.393 g, 75%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.00 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.23 (ddd, J=12.7, 6.7, 4.6, 2H), 2.97 - 2.71 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 4H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺C₁₁H₁₃BrClN₄ calculado 315.0007, encontrado 315.0008, Rt = 2.44 min (Método de HPLC B).

20

6b. 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (30)



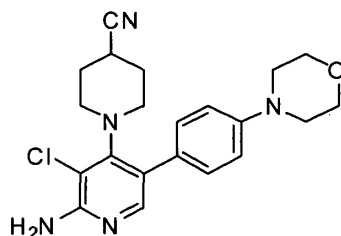
25

1-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (50.0 mg, 0.158 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico (36.6 mg, 0.166 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (6.47 mg, 7.92 μmol) se cargaron en un vial de microondas que se selló y enjuagó con nitrógeno, se agregaron acetonitrilo (1 mL) y carbonato de sodio acuoso (0.5 M, 0.437 mL, 0.219 mmol) y el vial se tapó y se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía instantánea ("1M NH₃ en MeOH" en DCM). Una pequeña cantidad de impureza se coeluyó con el producto y se eliminó posteriormente por recristalización en EtOAc caliente para dar el compuesto del título (20.0 mg, 31%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.75 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.7, 2H), 6.96 (d, J=8.7, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.27 - 3.25 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 3H), 2.61 - 2.59 (m, 4H), 2.37 (s,

30

3H), 1.89 - 1.77 (m, 4H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺C₂₂H₂₈ClN₆ calculado 411.2058, encontrado 411.2056, Rt = 1.38 min (Método de HPLC B).

6c. 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-morfolinofenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (27)



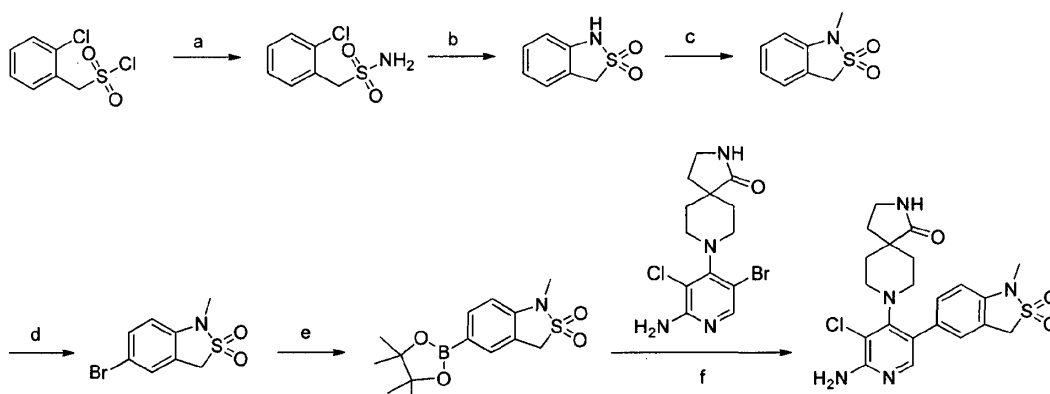
5

1-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (50.0 mg, 0.158 mmol) se hizo reaccionar con 4-ácido morfolinofenilborónico (34.4 mg, 0.166 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (6.47 mg, 7.92 μmol) en acetonitrilo (1 mL) de acuerdo con el procedimiento utilizado anteriormente. La purificación por cromatografía instantánea ("1M NH₃ en MeOH" en DCM) seguido por recristalización a partir de EtOAc caliente produjo el compuesto del título (20.0 mg, 32%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.76 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 4H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.90 - 2.52 (m, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 4H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₅ClN₅O, calculado 398.1742, encontrado 398.1733, Rt = 2.04 min (Método de HPLC B).

10

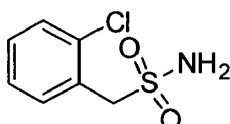
De manera similar, la isonipecotamida o sus derivados pueden reaccionar en lugar de 4-cianopiridina. Estos intermediarios también sufrieron reacciones catalizadas por Pd para formar los compuestos finales 47 y 48.

7. 8-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobencoc[isotiazol-5-il]piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (26)



7a. (2-Clorofenil)metanosulfonamida

20

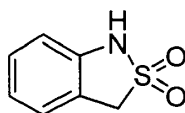


Cloruro de 2-clorobencilsulfonilo (1.86 g, 8.26 mmol) se disolvió en acetona (27 mL) y luego se agregó hidróxido de amonio (18.0 mL, 158 mmol). La reacción se agitó durante 2.5 h a TA y el solvente se evaporó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se agregó agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (DCM/EtOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.50 g, 88%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H). Rt = 1.77 min (Método de HPLC C).

25

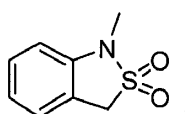
7b. 1,3-dihidrobencoc[isotiazol 2,2-dióxido

30



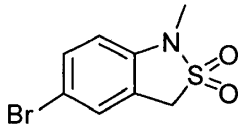
(2-Clorofenil)metanosulfonamida (450 mg, 2.19 mmol), tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (100 mg, 0.109 mmol), 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo (186 mg, 0.438 mmol) y carbonato de potasio (605 mg, 4.38 mmol) se cargaron en un vial de microondas y se agregó THF (8.8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h antes de ser inactivada con una solución saturada de cloruro de amonio. El solvente se evaporó luego y el residuo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/acetona) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (296 mg, 80%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (td, J=7.6, 0.9, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 6.48 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H). Rt = 1.69 min (Método de HPLC C).

7c. 1-Metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-2,2-dióxido



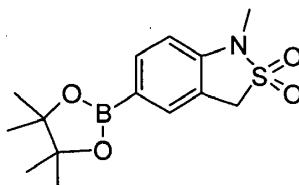
A una suspensión de 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-2,2-dióxido (280 mg, 1.655 mmol) y carbonato de potasio (229 mg, 1.66 mmol) en DMF (5 mL) se agregó yodometano (414 μL, 6.62 mmol). La reacción se agitó durante 6 h a TA y luego se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/acetona) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (270 mg, 89%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.02 (td, J=7.6, 1.0, 1H), 6.73 (d, J=8.0, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). Rt = 2.07 min (Método de HPLC C).

7d. 5-Bromo-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-2,2-dióxido



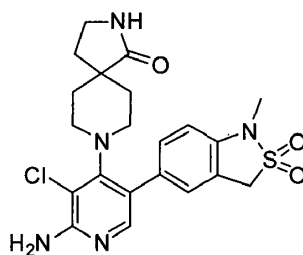
1-Metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-2,2-dióxido (272 mg, 1.49 mmol) se disolvió en DMF (1.5 mL) y luego se agregó N-bromosuccinimida (264 mg, 1.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/acetona) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (330 mg, 85%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.5, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), Rt = 2.46 min (Método de HPLC B).

7e. 2,2-dióxido de 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol



5-Bromo-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-2,2-dióxido (267 mg, 1.02 mmol), bis(pinacolato)diboro (388 mg, 1.53 mmol), acetato de potasio (300 mg, 3.06 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (42.0 mg, 0.051 mmol) se cargaron en un vial de microondas y se agregó DME (7.4 mL). La reacción se agitó en un baño de aceite a 80 °C durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/acetona) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (290 mg, 92%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.0, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.33 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.82 min - 310 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

7f. 8-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (26)

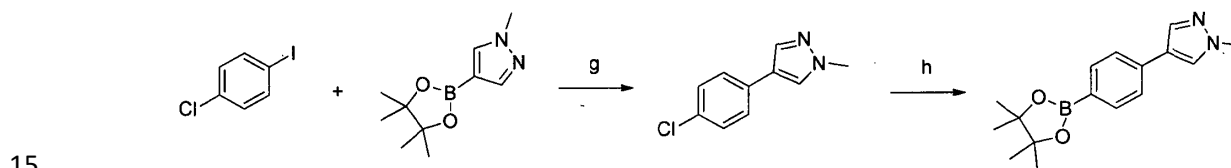


5 8-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (40.0 mg, 0.111mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobencocisotiazol-2,2-dióxido (41.0 mg, 0.133 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (6.40 mg, 5.56 μ mol) se cargaron en un vial de microondas y luego se desgasificó acetonitrilo (2 ml) y se añadió carbonato sódico acuoso 0,5 M desgasificado (310 ml, 0,156 mmol). La reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 60 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (DCM/EtOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 43%).

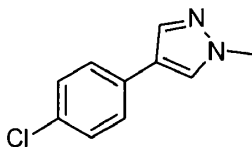
10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2, 1H), 6.98 (d, J=8.2, 1H), 6.14 (bs, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.11 (t, J=6.9, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 1.84 (t, J=6.9, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.21 - 1.16 (m, 2H). HRMS m/z (ESI $^+$) [M+H] $^+$ C $_{21}$ H $_{24}$ ClN $_5$ OS, calculado 462.1361, encontrado 462.1352, Rt = 1.76 min (Método de HPLC B).

Preparación de ácidos o ésteres borónicos adicionales.:

Preparación de 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



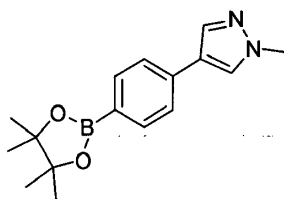
7g. 4-(4-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol



20 1-Cloro-4-yodobenceno (6.39 g, 26.8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.58 g, 26.8 mmol), carbonato de sodio (6.25 g, 59.0 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$ (2.20 g, 2.68 mmol) se cargaron en un matraz y luego se agregó una mezcla de THF/H $_2$ O 3/1 (117 mL). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante la noche. Luego se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3.80 g, 74%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$) ppm = 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.7, 2H), 7.31 (d, J=8.7, 2H), 3.93 (s, 3H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.88 min - 193 (M+H) $^+$ (Método de HPLC B).

25

7h. 1-Metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

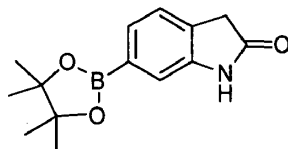


30 4-(4-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol (3.30 g, 17.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (5.20 g, 20.6 mmol), acetato de potasio (5.00 g, 51.4 mmol), Xphos (650 mg, 1.37 mmol) y Pd $_2$ dba $_3$ (310 mg, 0.343 mmol) se cargaron en un matraz y luego se agregó dioxano (34.3 mL). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 85 °C durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir

el compuesto del título como un sólido blanco (3.9 g contaminado por 10% de 1-metil-4-fenil-1H-pirazol, rendimiento corregido 75%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.79 (d, J=8.3, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

7i. 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

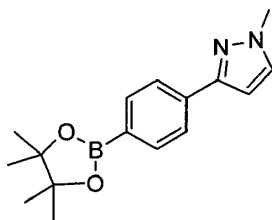
5



10 Cuatro viales de microondas se cargaron como sigue: 6-Bromoindolin-2-ona (500 mg, 2.36 mmol), bis(pinacolato)diboro (898 mg, 3.54 mmol), acetato de potasio (694 mg, 7.07 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (96.0 mg, 0.118 mmol) se disolvieron en DME (17 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. El contenido de los cuatro viales se combinó, se concentró y se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2.27 g, 75%, pureza de 80%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.57 (bs, 1H), 7.48 (d, J=7.3, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.3, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.33 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.75 min - 260 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

7j. 1-Metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

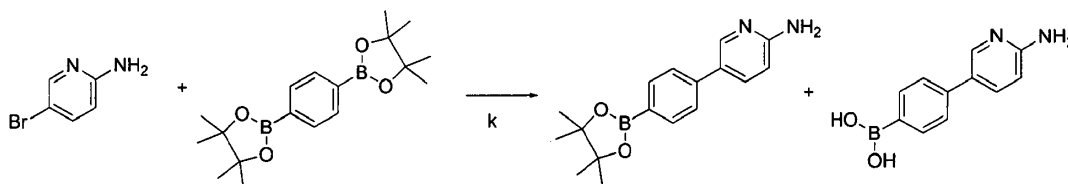
15



20 3-(4-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol (500 mg, 2.11 mmol), bis(pinacolato)diboro (876 mg, 3.45 mmol), acetato de potasio (621 mg, 6.33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (86 mg, 0.105 mmol) se cargaron en un vial de microondas y luego se agregó DME (15 mL). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 80 °C durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (551 mg, 92%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.83 (d, J=8.3, 2H), 7.80 (d, J=8.3, 2H), 7.37 (d, J= 2.2, 1H), 6.57 (d, J=2.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

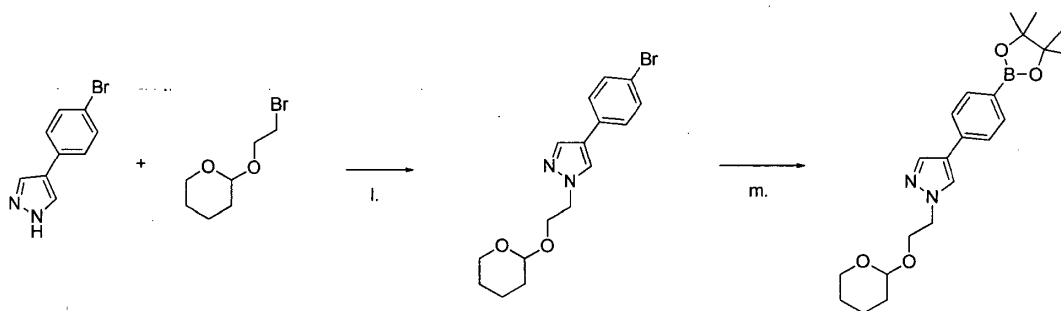
7k. 5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina

25

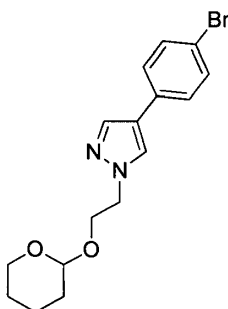


30 5-Bromo-piridin-2-ilamina (98%, 500 mg, 2.89 mmol) y bis(pinacol) éster de ácido 1,4-bencenodiborónico (1.40 g, 4.25 mmol) se suspendieron en solución de carbonato de sodio 1M (5.7 mL) y acetonitrilo (10 mL). La mezcla se desgasificó, se agregó complejo de diclorometano dicloruro (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (116 mg, 0.143 mmol) y la mezcla se sometió a microondas bajo atmósfera de nitrógeno durante 60 min a 120°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía instantánea. Se obtuvieron 534 mg (1.80 mmol, 64%) de un aceite incoloro.

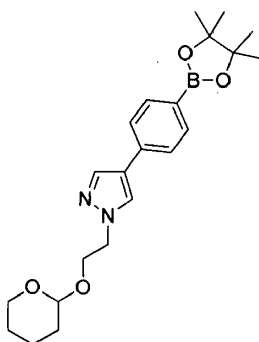
Preparación de 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol



71. 4-(4-Bromo-fenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol



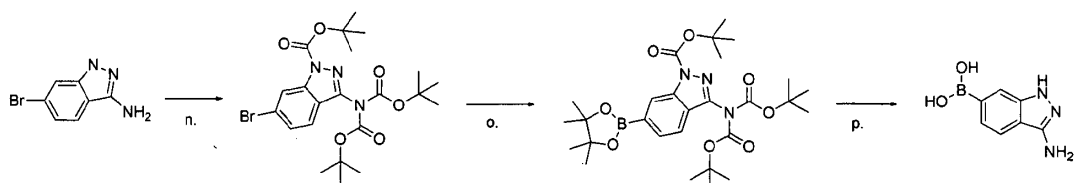
- 5 Se disolvió 4-(4-Bromofenil)pirazol (2.00 g, 8.97 mmol) en acetonitrilo (300 mL). Se agregaron carbonato de cesio (4.38 g, 13.4 mmol) y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-piran (96%, 2.54 g, 11.7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Subsecuentemente, la mezcla se agitó durante 24 horas a 70°C. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional para producir un aceite de color amarillo (94% de pureza, 3.10 g, 8.31 mmol, 93%).
- 10 7m. 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol



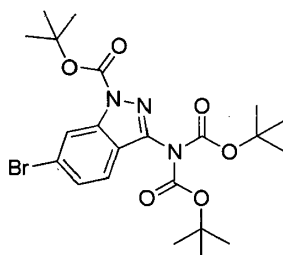
- 15 4-(4-Bromo-fenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol (93%, 3.10 g, 8.31 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y bis(pinacolato)diboro (4.22 g, 16.6 mmol), acetato de potasio (2.45 g, 24.9 mmol) y se agregaron complejo de diclorometano dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (664 mg, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y evaporó. El residuo de color marrón oscuro se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanole) para producir 2.35 g (94% de pureza, 5.55 mmol, 67%) de un aceite viscoso de color amarillo.

- 20 El grupo protector de THP se escindió en las condiciones utilizadas para desproteger la función Amino de la piridina aplicando TFA como se describe en 3f.

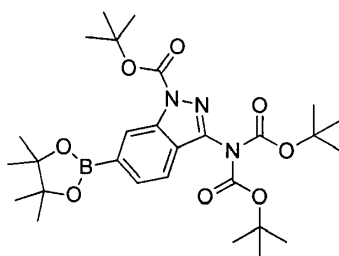
Preparación de ácido (3-amino-1H-indazol-6-il) borónico



7n. 3-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-bromo-indazol-1-carboxilato de tert-Butilo

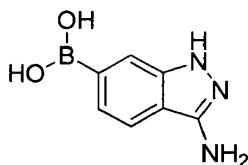


- 5 6-Bromo-1H-indazol-3-amina (500 mg, 2.36 mmol) se disolvió en THF (10 mL). Se agregaron dicarbonato de di-tert-butilo (2.52 mL, 11.8 mmol) y trietilamina (3.27 mL, 23.6 mmol) y la reacción se agitó durante 3 días a TA. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y evaporó hasta sequedad para producir 1.42 g (73% de pureza, 2.02 mmol, 86%) de un aceite color marrón.
- 10 7o. 3-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-1-carboxilato de tert-Butilo



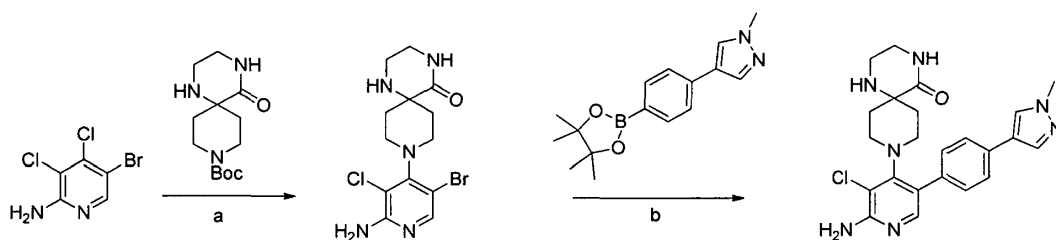
- 15 3-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-bromo-indazol-1-carboxilato de tert-Butilo (86 %, 1.14 g, 1.91 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (16 mL). Se agregaron Bis(pinacolato)diboro (486 mg, 1.91 mmol) y acetato de potasio (375 mg, 3.83 mmol). La mezcla se desgasificó, se agregó complejo de diclorometano dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (78.1 mg, 0.096 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante la noche. Se agregaron bis(pinacolato)diboro (486 mg, 191 mmol), acetato de potasio (130 mg, 1.33 mmol) y complejo de diclorometano dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (78.1 mg, 0,096 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y evaporó. El residuo de color marrón oscuro se purificó por cromatografía instantánea (heptano/diclorometano) para producir 1.00 g (1.79 mmol, 94%) de un sólido similar a vidrio amarillo.
- 20

7p. ácido (3-amino-1H-indazol-6-il)borónico



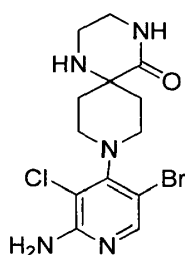
- 25 3-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-1-carboxilato de tert-Butilo (1 g, 1.79 mmol) se trató con solución de cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 5 mL, 20.0 mmol) en dioxano (25 mL). La solución de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se trató con dietil éter para obtener un sólido blancuzco. La mezcla se filtró y se lavó con dietil éter. El residuo se secó durante la noche para dar como resultado un sólido de color marrón pálido (370 mg, 1.73 mmol, 97%) identificado como sal de HCl.
- 30

8. 8. 9-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecan-5-ona (40)



8a. 9-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecan-5-ona

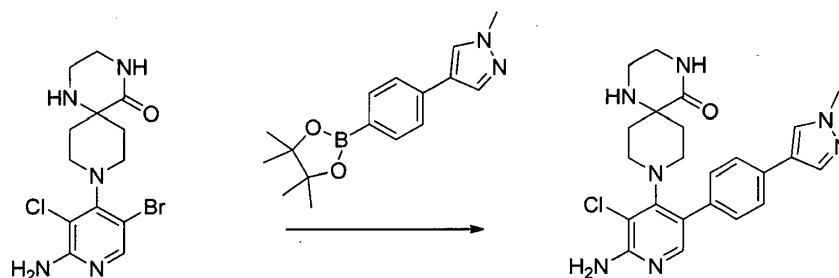
5



5-Bromo-3,4-dicloropiridin-2-amina (450 mg, 1.86 mmol), tert-butil-5-oxo-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato (501 mg, 1.86 mmol) y fluoruro de potasio (216 mg, 3.72 mmol) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno (cada tres veces). Se agregaron trietilamina (0.715 ml, 5.58 mmol) y NMP (4.5 mL) y la mezcla se desgasificó nuevamente usando un alto vacío y se purgó con nitrógeno nuevamente (cada tres veces). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 2 h. La solución de color marrón oscuro se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite de color marrón resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (CH₂Cl₂/EtOH) para dar el producto (380 mg, 55%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.29 (bs, 2H), 3.53 (td, J=12.1, 2.1, 2H), 3.14 (td, J=5.4, 2.4, 2H), 2.92-2.81 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.11 (td, J=12.5, 3.7, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₈BrClN₄O calculado 374.0378, encontrado 374.0374, Rt = 0.61 min (Método de HPLC B).

8 b. 9-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il)-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecan-5-ona (40)

20



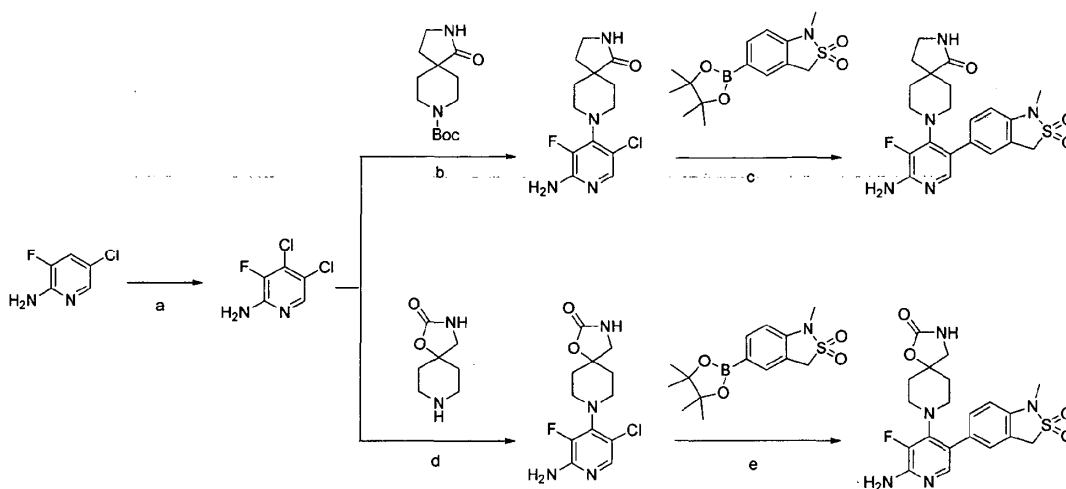
1-Metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (45.5 mg, 0.16 mmol), 9-(2-amino-5-bromo-3-cloropiridin-4-il)-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecan-5-ona (50.0 mg, 0.133 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (7.70 mg, 6.67 μmol) se cargaron en un vial de microondas y luego se agregaron acetonitrilo esgasificado (2.4 mL) y carbonato de sodio acuoso desgasificado 0.5 M (374 μL, 0.156 mmol). La reacción se calentó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 60 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (DCM/EtOH). El sólido obtenido se trituró con EtOAc caliente y se separó por filtración. El sólido se disolvió luego en una mezcla de DCM y MeOH y se filtró en una columna SCX-2. El producto fue liberado con amoniaco 1M en MeOH para producir el compuesto del título como un sólido blanco (29.0 mg, 50%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.3, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.3, 2H), 6.06 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₃H₂₇ClN₇O calculado 452.1960, encontrado 452.1952, Rt = 1.37 min (Método de HPLC B).

31

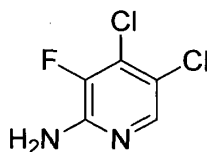
De acuerdo con este procedimiento también se sintetizaron los compuestos 45 y 46.

9. 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2(1H)-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (61) y 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2(1H)-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (60)

5

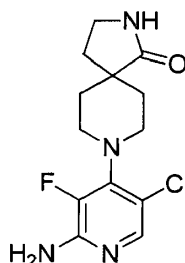


9a. 4,5-Dicloro-3-fluoropiridin-2-amina



- 10 A una solución de LDA (8.0 mL, 15.93 mmol) en THF (31 mL) a -78°C se agregó una solución de 5-cloro-3-fluoropiridin-2-amina (934 mg, 6.37 mmol) en THF (9.0 mL). Después de 50 min a -78°C , se agregó una solución de hexacloroetano (1.40 mL, 12.75 mmol) en THF (9.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min antes de ser inactivada con NH_4Cl . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM) para dar el compuesto del título (950 mg, 82%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 7.92 (d, $J=0.9$, 1H), 4.74 (s, 2H). LC - MS (ESI, m/z) R_t = 2.66 min - 180 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

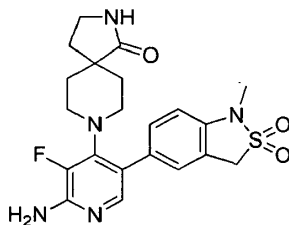
15 9b. 8-(2-amino-5-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



20

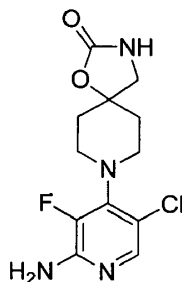
- 25 4,5-Dicloro-3-fluoropiridin-2-amina (100 mg, 0.55 mmol) y tert-butilo 1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (211 mg, 0.83 mmol) se introdujeron en un vial de microondas y luego se agregó NMP (1.4 mL). El vial se selló y se colocó a alto vacío hasta que cesó la efervescencia. Después de tres ciclos de vacío/argón, se agregó trietilamina (230 μL , 1.69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM/EtOH) para dar el compuesto del título (105 mg, 64%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) ppm = 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.19 (t, $J=6.8$, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.01 (t, $J=6.8$, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H). LC - MS (ESI, m/z) R_t = 1.73 min - 299 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

9c. 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-216-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (61)



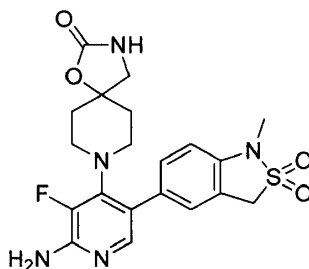
5 8-(2-amino-5-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 6.7 μ mol), 2,2-dióxido de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3 dihidrobenzo[c]isotiazol (27 mg, 8.7 μ mol) y trans-diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (2.50 mg, 3.35 μ mol) se cargaron en un vial de microondas y luego se agregaron acetonitrilo desgasificado (1.1 mL) y carbonato de sodio acuoso 0.5 M desgasificado (187 μ L, 9.4 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 30 min. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía de columna (DCM/EtOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 57%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d⁶) ppm = 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 6.97 (d, J=8.2, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.13 (t, J=6.8, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.8, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₅FN₅O₃S, calculado 446.1657, encontrado 446.1656, Rt = 1.73 min (Método de HPLC B). De acuerdo con este procedimiento también se sintetizó el compuesto 64.

9d. 8-(2-amino-5-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



20 4,5-Dicloro-3-fluoropiridin-2-amina (100 mg, 0.55 mmol) y 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, sal de acetato (178 mg, 0.83 mmol) se introdujeron en un vial de microondas y luego se agregó NMP (1.4 mL). El vial se selló y se colocó a alto vacío hasta que cesó la efervescencia. Después de tres ciclos de vacío/argón, se agregó trietilamina (233 μ L, 1.66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 220 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido se lavó con DCM y luego con MeOH para dar el compuesto del título (60 mg, 36%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d⁶) ppm = 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 4H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 1.63 min - 301 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

9e. 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-216-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (60)



30 8-(2-amino-5-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (30 mg, 0.10 mmol), 2,2-dióxido de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3 dihidrobenzo[c]isotiazol (62.0 mg, 0.20 mmol) y trans-diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (3.7 mg, 4.99 μ mol) se cargaron en un vial de microondas. Luego se agregaron

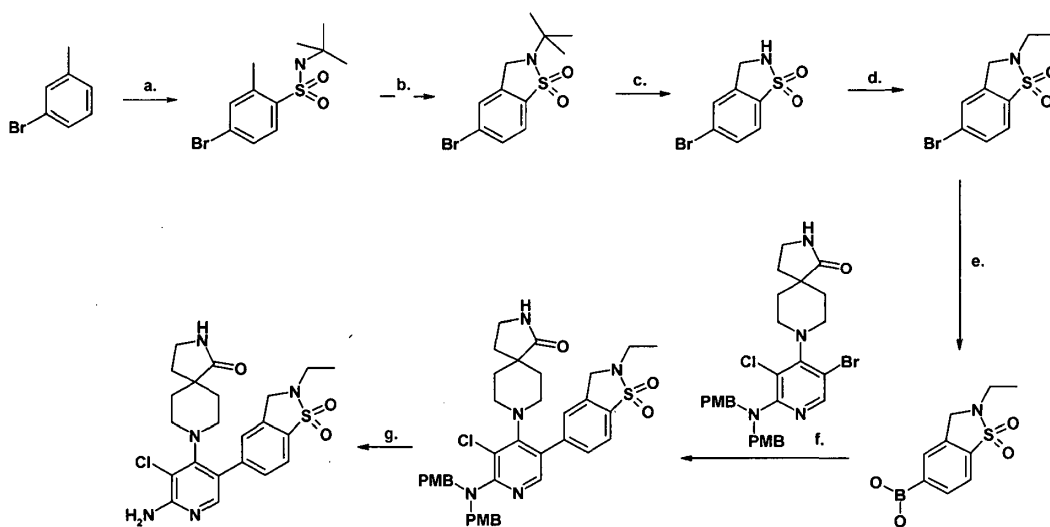
acetonitrilo desgasificador (1.7 mL) y carbonato de sodio acuoso 0.5 M desgasificado (280 μ L, 0.14 mmol). La reacción se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (DCM/EtOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 34%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.484 (s, 1H), 7.477 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 4H). HRMS m/z (ESI $^+$) [M+H] $^+$ C $_{20}$ H $_{23}$ FN $_5$ O $_4$ S, calculado 448.1449, encontrado 448.1447, Rt = 1.63 min (Método de HPLC B).

5

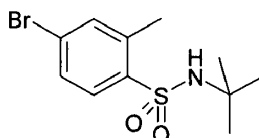
De acuerdo con este procedimiento también se sintetizó el compuesto 63.

10. 8-[2-amino-3-cloro-5-(2-etil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-116-benzo[d]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (68)

10



10a. 4-Bromo-N-(tert-butyl)-2-metilbencenosulfonamida



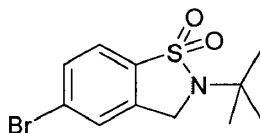
15 En un matraz de tres bocas de 100 ml bajo N $_2$ que contenía 3-bromotolueno (3.55 mL, 29.2 mmol) disuelto en DCM anhidro (50 mL) a -20°C (baño de hielo seco con CH $_3$ CN) se agregó ácido clorosulfónico (13.7 mL, 205 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó bajo N $_2$ durante 2h a 0°C y 4 h a TA. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo y la suspensión resultante se extrajo con DCM. (3 veces 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada fría, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y concentraron hasta que se alcanzaron 50 mL.

20

A un matraz de tres bocas de 100 ml bajo N $_2$ que contenía trietilamina (4.27 mL, 30.7 mmol) y tert-butilamina (3.23 mL, 30.7 mmol) disuelto en DCM anhidro (30 mL) a TA, se agregó la solución de cloruro de sulfonilo preparada anteriormente. La adición se realizó durante 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA hasta completar.

25 La mezcla se lavó con HCl (0,1 N, 100 mL), una solución saturada de NaHCO $_3$ y salmuera. Luego el secado sobre MgSO $_4$, el filtrado y concentración dieron el compuesto del título (8.09 g, 90 %) como sólido amarillento.

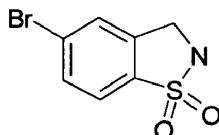
10b. 1,1-dióxido de 5-Bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol



En un matraz de 150 ml que contenía 4-bromo-N-(tert-butil)-2-metilbencenosulfonamida (8.09 g, 26.4 mmol) en CHCl_3 (40 mL) a TA, se agregó N-bromosuccinimida (4.70 g, 26.4 mmol) en una porción seguido por α, α' -azoisobutironitrilo (86.8 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a reflux.

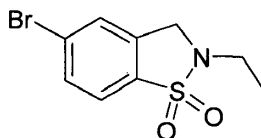
5 Después de la concentración y disolución en MeOH (40 mL), se agregó hidróxido de sodio (2.11 g, 52.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA bajo agitación vigorosa. La mezcla se vertió en agua y la suspensión resultante se filtró para dar un sólido blanco, que se lavó con dietil éter y se secó para dar el compuesto del título (1.72 g, 21.4 %) como sólido blanco.

10c. 1,1-dióxido de 5-Bromo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol



10 En un vial con tapón de rosca se disolvió 1,1-dióxido de 5-bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol (388 mg, 1.28 mmol) en ácido trifluoroacético (6 mL) y se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo beige pálido se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM) para producir 316 mg (1.28 mmol, 100%) de un sólido blancuzco. Rt = 2.063 min (Método de HPLC A)

15 10d. 1,1-dióxido de 5-Bromo-2-etil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol



20 En un vial de 12 mL con tapón de rosca se disolvió 1,1-dióxido de 5-bromo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol (316 mg, 1.28 mmol) en DMF (8 mL), se agregaron carbonato de potasio (0.44 g, 3.20 mmol) y yodoetano (399 mg, 2.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se trató con 50 mL agua. The white precipitate formed was filtered under vacuum and se lavó con agua. The solid se disolvió en DCM, filtered through a phase-separator and evaporated to dryness para dar 246 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. Rt = 2.477 min (Método de HPLC A).

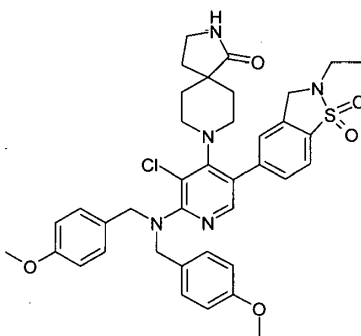
10e. 1,1-dióxido de 5-dihidroxiboril-2-etil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol



30 En un vial de 50 mL con tapón de rosca se disolvió 1,1-dióxido de 5-bromo-2-etil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol (246 mg, 0.89 mmol) en tetrahidrofurano (max. 0.0075 % de H_2O , 15 mL). Se agregaron Bis(pinacolato)diboro (339 mg, 1.34 mmol), acetato de potasio (262 mg, 2.67 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72.7 mg, 0.089 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción de color marrón oscuro se trató con acetato de etilo, se filtró y evaporó. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM) para dar 107 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 1.82 min (Método de HPLC A).

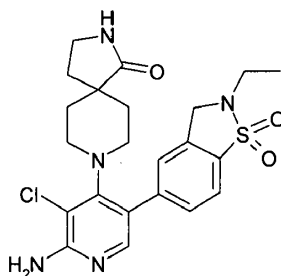
10f. 8-[2-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-3-cloro-5-(2-etil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1lambda6-benzo[d]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

35



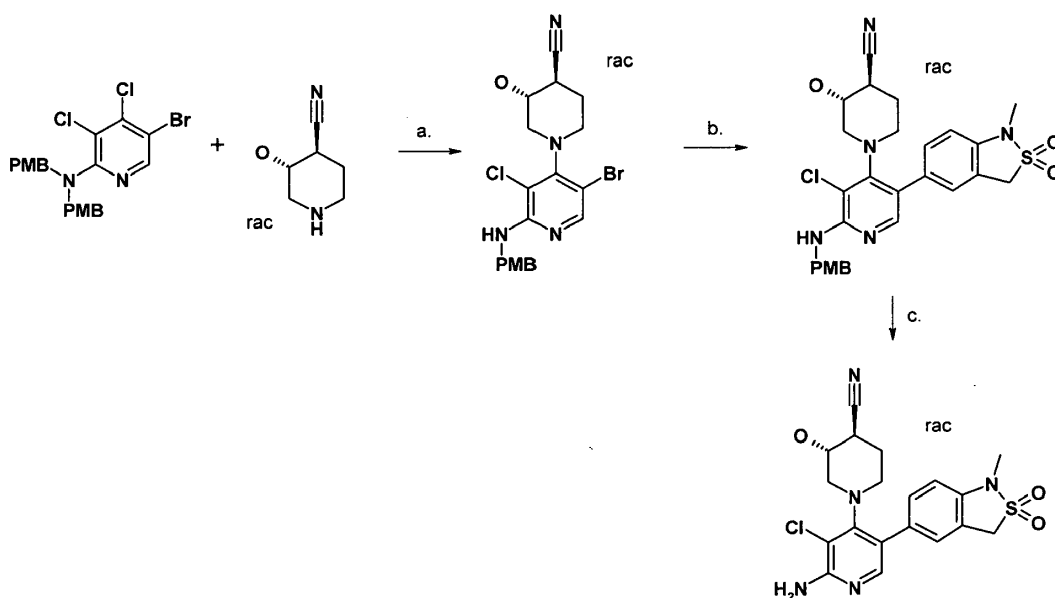
5 En un vial de microondas se suspendió 8-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-5-bromo-3-cloro-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (188 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Se agregaron 5-Bromo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol 1,1-dióxido (67.0 mg, 0.25 mmol), solución de carbonato de sodio (1 mL, 0.50 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (18.3 mg, 0.025 mmol). El vial cerrado se evacuó y se lavó 3 veces con nitrógeno y se agitó en el horno de microondas. (Emrys Optimizer) a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo, se filtró y evaporó. El residuo crudo de color marrón se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM/MeOH) para dar 167 mg (67%) del compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 2.953 min (Método de HPLC A).

10 10g. 8-[2-amino-3-cloro-5-(2-etil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-116-benzo[d]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (68)

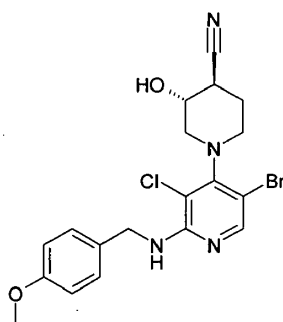


15 En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió 8-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-3-cloro-5-(2-etil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-116-benzo[d]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (167 mg, 0.168 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL). La solución de reacción de color rojo oscuro se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo de color rojo se disolvió en DCM. Se agregó agua y carbonato de sodio sólido para ajustar el pH= 9. Se filtró a través de un separador de fases y la capa de DCM se evaporó. El residuo de color marrón se trató con acetonitrilo para obtener un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró bajo vacío, se lavó con acetonitrilo y dietil éter y se secó durante 2 h en vacío para dar 43 mg (53%) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.85 (d, J=8.0, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 3.12 (t, J=6.8, 2H), 3.04 - 2:93 (m, 2H), 1.86 (t, J=6.8, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 2H). HPLC: (porcentaje de área) 100 %; Rt = 1.93 min (Método de HPLC A).

25 11. Trans-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-216-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico (57)



11a. Trans-5'-bromo-3'-cloro-3-hidroxi-2'-(4-metoxi-bencilAmino)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico



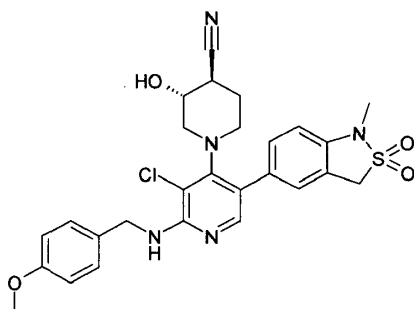
5

10

15

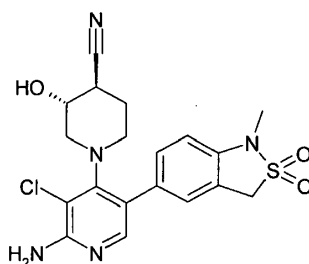
En un tubo de 15 mL para síntesis de microondas se disolvieron 5-bromo-3,4-dicloro-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (1.00 g, 2.07 mmol) y tert-butil éster de ácido trans-4-ciano-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico racémico (493 mg, 2.18 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (5 mL) y se agregó trietilamina (0.57 mL, 4.15 mmol) a TA. El tubo se selló, se evacuó y se enjuagó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 2 h a 220°C. HPLC/MS mostró la masa del producto deseada y la masa del producto PMB mono-protégido pero también el material de partida. La mezcla se calentó durante 8 h más a 220 °C en el horno de microondas: no se detectó material de partida, solo la masa del producto mono-PMB. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar 205 mg (13%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

11b. trans-3'-cloro-3-hidroxi-2'-(4-metoxi-bencilAmino)-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico



5 Un recipiente para síntesis de microondas se cargó con trans-5'-bromo-3'-cloro-3-hidroxi-2'-(4-metoxi-bencilAmino)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico (100 mg, 0.133 mmol), 2,2-dióxido de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-benzo[c]isotiazol (50.3 mg, 0.159 mmol), carbonato de potasio (36.7 mg, 0.266 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5.42 mg, 0.007 mmol) y luego se agregaron acetonitrilo (5 mL) y agua (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 h en el horno de microondas a 120°C. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetonitrilo y las sales no solubles fueron filtradas. El filtrado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa. Las fracciones claras se combinaron y evaporaron para dar los 32.3 mg (42%) del producto deseado como un sólido incoloro.

10 11c. Trans-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico (57)



15 Se disolvió trans-3'-cloro-3-hidroxi-2'-(4-metoxi-bencilAmino)-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo racémico (32.3 mg, 0.055 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) y se agitó 1 h a TA (solución amarilla se volvió roja. La mezcla se dejó agitar 16 h a TA. El ácido trifluoroacético se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó una vez con solución Na₂CO₃ saturada para dar la base libre, se secó con sulfato de sodio, se evaporó y se secó por congelación para obtener 17.3 mg (72%) del producto deseado como un sólido incoloro. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.63 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.60 (d, J=5.4, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.68 - 3.38 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.22 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H). LC/MS: (porcentaje de área) 100 %; Rt 1.372 min (Método de HPLC D). De acuerdo con este procedimiento se sintetizó el compuesto 56.

Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral bajo condiciones estándar.:

Máquina: SFC MiniGram®

25 Columna: Chiralpak AS-H, 250x4.6 mm

Eluyente: CO₂ + Metanol al 30% + dietilamina al 0.5%

Flujo: 5 mL/min.

λ = 220 nm

Inyección de muestra: 100 μL/ejecución (50 mg de muestra disuelta en 5 mL de Metanol)

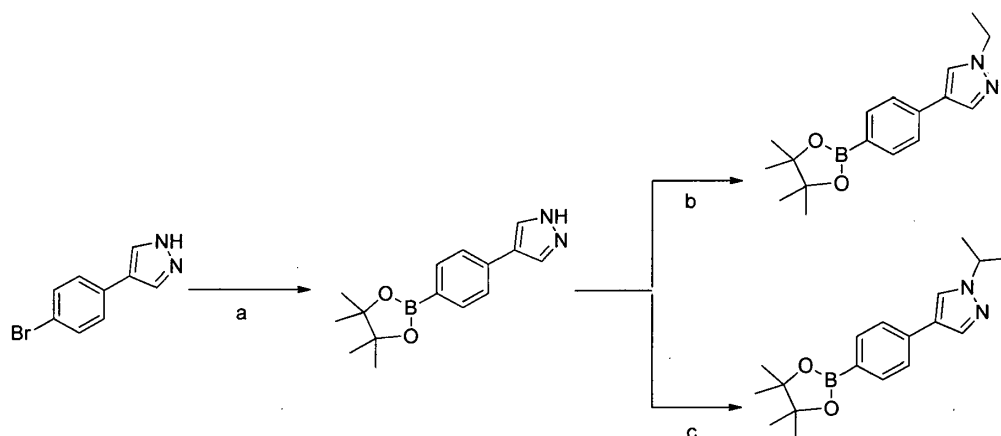
30 Rt (cpd 65) = 4.20 min, 19.9 mg

Rt (cpd 66) = 5.90 min, 21.2 mg

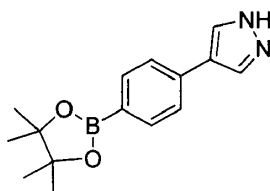
Nuevos ésteres borónicos

12. Preparación de 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol y 1-isopropil-4-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

35

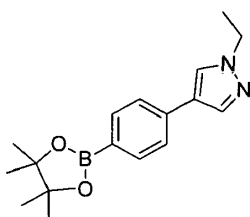


12 a. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



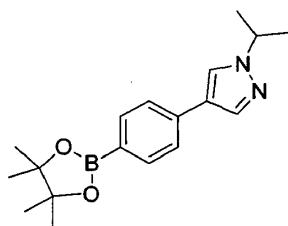
- 5 4-(4-Bromofenil)-1H-pirazol (1.00 g, 4.48 mmol), bis(pinacolato)diborano (1.70 g, 6.72 mmol), acetato de potasio (1.32 g, 13.45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (183 mg, 0.224 mmol) se cargaron en un matraz y se agregó DME (32.5 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se agregaron otros 170 mg de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se calentó durante otras 30 h. Después de la adición de agua y DCM, la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (820 mg, 68%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, J= 8.2, 2H), 7.54 (d, J= 8.2, 2H), 1.38 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.94 min - 271 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

12b. 1-Etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



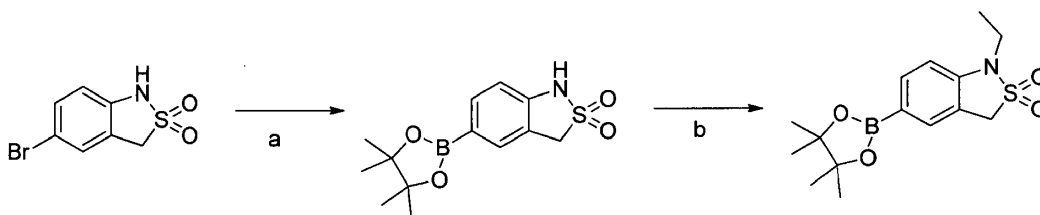
- 15 A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (430 mg, 1.60 mmol) en DMF (8.0 mL) se agregaron carbonato de potasio (576 mg, 4.17 mmol) and yodoetano (340 μL, 4.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (300 mg, 63%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.2, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J= 8.2, 2H), 4.20 (q, J=7.3, 2H), 1.53 (t, J=7.3, 3H), 1.36 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.14 min - 299 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

12c. 1-Isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



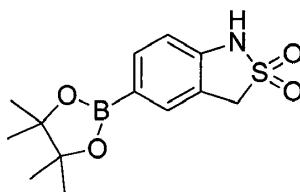
5 A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (390 mg, 1.43 mmol) en DMF (7.1 mL) se agregó carbonato de potasio (515 mg, 3.72 mmol) y 2-yodopropano (180 μ L, 1.80 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche. Se agregaron otros 180 μ L de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante un día. La conversión no se completó en esta etapa, por lo que se agregaron 360 μ L adicionales de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (150 mg, 34%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.2, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.2, 2H), 4.54 (septuplete, J=6.7, 1H), 1.56 (d, J=6.7, 6H), 1.37 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.20 min - 313 (M+H)⁺ (Método de HPLC B).

10 13. Preparación de 2,2-dióxido de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol, 2,2-dióxido de 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol y 2,2-dióxido de 1-(ciclopropilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol



15

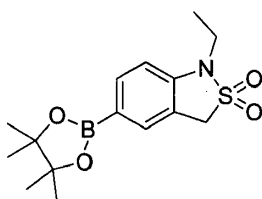
13a. 2,2-dióxido de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol



20 5-Bromo-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido (500 mg, 2.02 mmol), bis(pinacolato)diboro (768 mg, 3.02 mmol), acetato de potasio (593 mg, 6.05 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82 mg, 0.10 mmol) se cargaron en un vial de microondas y se agregó DME (14.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (ciclohexano/acetona) para dar el compuesto del título (580 mg contaminados por 23% de pinacol, rendimiento corregido 75%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 7.72 (d, J=7.9, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.33 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.67 min - 232 (M-SO₂+H)⁺ (Método de HPLC B).

25

13b. 2,2-dióxido de 1-Etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol

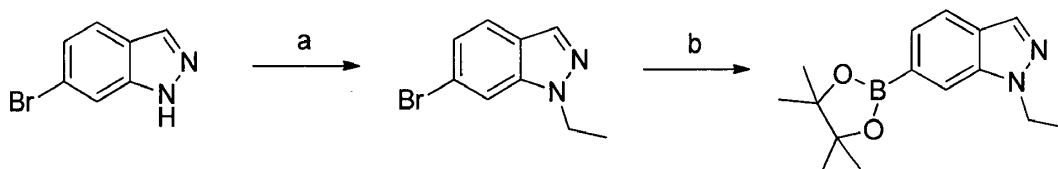


30 A 2,2-dióxido de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol (330 mg, 1.12 mmol) en DMF (7.0 mL) se agregaron carbonato de potasio (386 mg, 2.80 mmol) y yodoetano (180 μ L, 2.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía

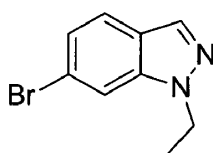
sobre sílica gel (ciclohexano/acetona) para dar el compuesto del título (300 mg, 83%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 7.79 (d, $J=7.9$, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.75 (d, $J=7.9$, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.73 (q, $J=7.2$, 2H), 1.42 (t, $J=7.2$, 3H), 1.35 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.97 min - 232 ($\text{M}-\text{SO}_2+\text{H}$) $^+$ (Método de HPLC B).

14. Preparación de 1-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

5



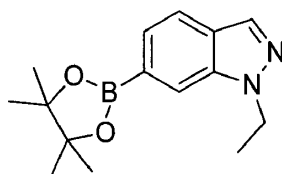
14a. 6-Bromo-1-etil-1H-indazol



10 Una mezcla de 6-bromo-1H-indazol (500 mg, 2.54 mmol), bromo-etano (0.379 mL, 5.08 mmol) y carbonato de potasio (1052 mg, 7.61 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío. El aceite de color marrón resultante se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el producto (336 mg, 59%) como un sólido blanco así como el correspondiente subproducto N2-indazol alquilado (210 mg, 37%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 7.97 (d, $J=1.0$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.5$, 1.2, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5$, 1.2, 1H), 4.40 (q, $J=7.3$, 2H), 1.52 (t, $J=7.3$, 3H). HRMS m/z (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2$, calculado 225.0022, encontrado 225.0020, Rt = 2.98 (Método de HPLC B).

15

14b. 1-Etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

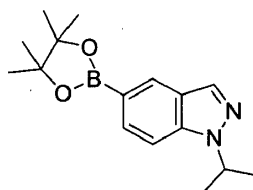


20

25 Una mezcla de 6-bromo-1-etil-1H-indazol (325 mg, 1.444 mmol), bis(pinacolato)diborano (440 mg, 1.733 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (52.8 mg, 0.072 mmol) y acetato de potasio (425 mg, 4.33 mmol) en DME desgasificado (10 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el producto como un sólido blanco (332 mg, 84 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm = 8.00 (d, $J=1.0$, 1H), 7.94 (d, $J=1.0$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.0$, 0.9, 1H), 7.57 (dd, $J=8.0$, 0.9, 1H), 4.50 (q, $J=7.3$, 2H), 1.54 (t, $J=7.3$, 3H), 1.40 (s, 12H). HRMS m/z (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, calculado 273.1769, encontrado 273.1765, Rt = 3.17 (Método de HPLC B).

25

15. Preparación de 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol



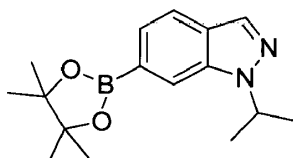
30

5-Bromo-1-isopropil indazol (400 mg, 1.673 mmol), bis(pinacolato)diborano (552 mg, 2.175 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (61.2 mg, 0.084 mmol) y acetato de potasio (493 mg, 5.02 mmol) se cargaron en un vial de microondas, se agregó DME desgasificado (12 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante la noche. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para dar el producto

como un aceite incoloro (382 mg, 80%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm = 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.6$, 1.1, 2H), 7.44 (d, $J=8.6$, 1H), 4.87 (p, $J=6.7$, 1H), 1.61 (d, $J=6.7$, 6H), 1.38 (s, 12H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BN}_2\text{O}_2$, calculado 286.1962, encontrado 286.1957, $R_t = 1.85$ (Método de HPLC B).

16. Preparación de 1-isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

5

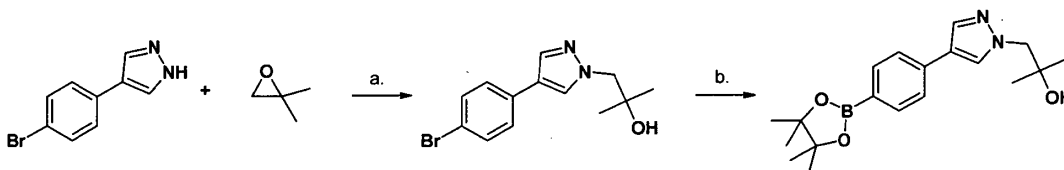


Una mezcla de pinacol éster de ácido 1H-indazol-6-borónico (500 mg, 2.048 mmol), 2-bromopropano (0.352 mL, 4.10 mmol) y carbonato de potasio (849 mg, 6.15 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 80 °C durante 24 h. Se agregó 2-bromopropano adicional (0.352 mL, 4.10 mmol) y la suspensión se calentó a 85 °C durante 48 h antes de que la mezcla se diluyera con agua y EtOAc y las capas se separaran. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron bajo presión reducida. El aceite de color marrón resultante se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/EtOAc) para producir el producto como un sólido blanco (232 mg, 40%) así como el correspondiente subproducto N2-indazol alquilado (99 mg, 17%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm = 8.02 (d, $J=1.0$, 1H), 7.99 (d, $J=1.0$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.1$, 1.0, 1H), 7.57 (dd, $J=8.1$, 1.0, 1H), 4.95 (p, $J=6.7$, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BN}_2\text{O}_2$, calculado 286.1962, encontrado 286.1963, $R_t = 3.26$ (Método de HPLC B).

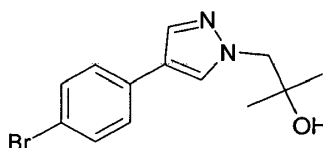
10

15

17. Preparación de 2-metil-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propan-2-ol



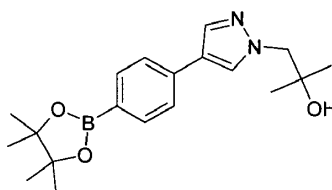
20 17a. 1-[4-(4-Bromo-fenil)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol



25

4-(4-Bromo-fenil)-1H-pirazol (500 mg, 2.24 mmol.) se disolvió en DMF (5 mL) en un tubo de reacción de paredes gruesas. Se agregaron carbonato de potasio (435 mg, 3.14 mmol) y 2,2-dimetil-oxirano (0.40 mL, 4.48 mmol) y el tubo se selló con un tapón de rosca de teflón y se calentó hasta 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para producir 660 mg (100%) de cristales blancos.

17b. 2-Metil-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propan-2-ol

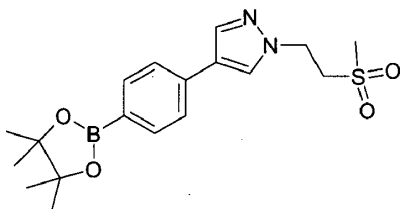


30

En un recipiente con tapón de rosca 1-[4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol (660 mg, 2.24 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.12 g, 4.50 mmol), acetato de potasio (660 mg, 6.74 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (168 mg, 0.224 mmol, 10 mol%) se pesaron y suspendieron en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía

instantánea. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar 280 mg (25%) del compuesto del título como un sólido incoloro. Rt = 2.298 min (Método de HPLC A).

18. Preparación de 1-(2-metanosulfonil-etil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol

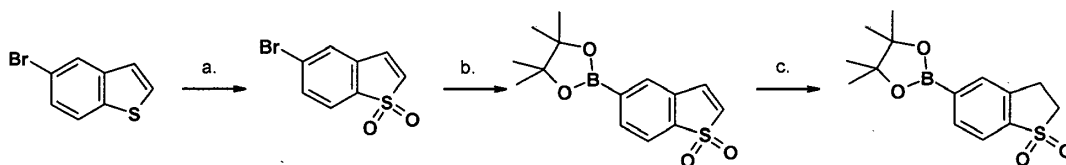


5

10

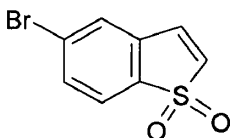
En un recipiente de tapón de rosca de 10 mL 4-bromo-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol (200 mg, 0.751 mmol, 97% (379 mg, 1.13 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30.7 mg, 0.038 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla se calentó 1 h a 100°C en el horno de microondas. Los solventes se evaporaron, el residuo se sometió a sonicación en acetonitrilo y las partes no solubles se separaron por filtración. El filtrado se evaporó y el producto crudo fue purificado por cromatografía preparativa (acetonitrilo/agua). Las fracciones se combinaron y evaporaron para obtener 108 mg (38%) de un sólido incoloro.

19. Preparación de 2-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1lambda6-benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



15

19a. 1,1-dióxido de 5-Bromo-benzo[b]tiofeno

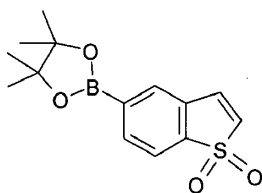


20

En un recipiente con tapón de rosca de 100 mL 5-bromobenzo[b]tiofeno (2.30 g, 10.8 mmol) se disolvió en acetona (46 ml). Se agregaron Oxone®, monopersulfato (peroximonosulfato de potasio) (27.0 g, 43.2 mmol) y agua y se agitaron a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM) para dar 769 mg (29%) del compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 2.393 min (Método de HPLC A).

25

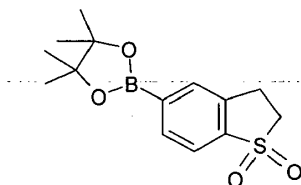
19b. 2-(1,1-Dioxo-1H-1lambda6-benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



30

En un recipiente con tapón de rosca de 100 mL 5-bromo-benzo[b]tiofeno 1,1-dióxido (767 mg, 3.13 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL). Se agregaron Bis(pinacolato)diboro (1.19 g, 4.69 mmol), acetato de potasio (921 mg, 9.39 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (256 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se agitó durante la noche a 70°C. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM) para dar 870 mg (95%) del compuesto del título como un sólido incoloro. Rt = 1.599 min (Método de HPLC A).

19c. 2-(1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1H-1lambda6-benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



- 5 2-(1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1H-1lambda6-benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (463 mg, 1.59 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), se agregó Pd/C (5% E101R, 54% agua, 0.10 g) y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a TA durante 2h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 454 mg (97%) del compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 1.437 (Método de HPLC A).

Actividad biológica

- 10 Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos en la ruta de Wnt, se determinaron los valores de IC₅₀, como se muestra en la Tabla 1 a continuación. También se muestra el aclaramiento intrínseco microsomal hepático humano (CLint), mediante el cual se utiliza la siguiente clasificación:

	CLint < 10 µL/min/mg	"A"
10 µL/min/mg	≤ CLint < 50 µL/min/mg	"B"
50 µL/min/mg	≤ CLint < 100 µL/min/mg	"C"
100 µL/min/mg	≤ CLint < 150 µL/min/mg	"D"
150 µL/min/mg	≤ CLint	"E"

1. Ensayo celular para la actividad de la ruta de Wnt

LS174T-shl-fLuc Clon 5 (LS174T-L5) Principio del ensayo del informador:

- 15 Este ensayo se basa en una lectura de actividad de luciferasa in vitro. La línea celular de cáncer de colon humano, LS174T se transdujo con un lentivirus que codifica una luciferasa de vida media corta (con un constructo de secuencia PEST desestabilizada; constructo F1756): 16 x sitios de transcripción TCF/LEF - luciferasa de luciérnaga de vida media corta en un promotor de pTA basal - gen de resistencia a puomicina en un promotor EF-1α. Este constructo se realizó utilizando el vector base lentiviral: pCDF1-MCS2-EF1-Puro de System Biosciences (cat. # CD110B-1). La luciferasa tiene un T_{1/2} de aproximadamente 60 minutos.



Se seleccionaron clones estables que expresan luciferasa, utilizando 1 µg/ml de selección de puomicina y los clones se agruparon. El clon 5 se seleccionó para uso de rutina porque tenía una buena relación de señal a fondo y respondía a los compuestos de referencia de prueba.

- 25 La lectura de la luciferasa se analiza como un indicador de la transcripción regulada por TCF y, por lo tanto, de la activación de señalización Wnt. Se predice que los compuestos que inhiben la ruta de Wnt inhiben la inducción de la transcripción de luciferasa por TCF; esto dará como resultado una producción reducida de proteína luciferasa y una lectura de señal de luciferasa.

- 30 Los compuestos se analizaron para determinar sus actividades inhibitorias de la ruta de Wnt utilizando el ensayo basado en células informadoras de luciferasa de luciérnaga descrito. Se usó una línea celular informadora de luciferasa LS174T que contenía un constructo de luciferasa de luciérnaga promotor del gen dependiente del factor de células T (TCF).

- 35 Los compuestos, en concentraciones de 30 µM a 1 nM, se incubaron durante 24 horas en las células. Las actividades de luciferasa se determinaron utilizando el Sistema de ensayo de luciferasa Steady Glo (Promega) y el lector de microplacas TOPCOUNT (Perkin Elmer).

ES 2 698 960 T3

Para el análisis, los datos obtenidos se normalizaron frente al control del vehículo no tratado y se ajustaron para la determinación de los valores IC₅₀ utilizando la aplicación Excel Fit del software Excel (Microsoft).

2. Ensayo CLint (aclaramiento intrínseco)

Instrumentación

- 5 Se usó una estación de trabajo Tecan Genesis (RWS ASY 150/8) para realizar las incubaciones microsómicas. El análisis se llevó a cabo utilizando un sistema Waters ACQUITY UPLC acoplado a un espectrómetro de masas ABSciex API3000. El análisis de los datos se realizó utilizando Assay Explorer (Symyx).

Condiciones de UPLC

Columna :	Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 um (Waters)		
Fases móviles:	A = ácido fórmico al 0.1 % en agua		
	B = acetonitrilo		
Gradiente:	Tiempo	%A	%B
	Inicial	90	10
	0.47	5	95
	0.65	5	95
	0.66	90	10
Tasa de flujo:	0.750 mL/min		
Detección:	ESI, MRM		
Inyección:	10 uL		
Temperatura de columna:	50°C		

10 Productos químicos

Regulador de fosfato de potasio 0.1 M pH 7.4 que contiene MgCl₂ 1 mM

NADPH 15 mM en regulador de fosfato

5.0 mg de proteína/mL microsomas de hígado en regulador fosfato

Acetonitrilo

15 20% de DMSO en agua

Incubación microsomal

Cada experimento consiste en 12 pruebas y 2 compuestos de referencia. Los compuestos de referencia se incuban como un cóctel.

- 20 La dilución de los compuestos de prueba se realizó en 2 etapas a partir de una solución madre de DMSO 10 mM. Los primeros 4 µl de solución madre se agregaron a 196 µl de DMSO al 20% en regulador de fosfato de potasio pH 7.4. En una segunda etapa, se agregaron 10 µL de la primera dilución a 1890 µL de regulador de fosfato de potasio y 100 µL de solución estándar interna a una concentración final de 0.8 µM. 100 µl de la dilución del compuesto final se dividieron en partes alícuotas en una placa de 96 pozos profundos. Se agregaron 12,5 µL de microsomas hepáticos a cada pozo (0,5 mg/ml de concentración de proteína final) y las muestras se incubaron previamente durante 5 minutos

25 a 37 °C y 800 rpm de agitación.

Después de la preincubación, se agregaron 250 µL de acetonitrilo frío a las muestras de 0 minutos para evitar una reacción. Después de esto, se agregaron 12,5 µl de solución de NADPH a todos los pozos para comenzar la incubación, con la excepción de los controles de 0 min y 30 min sin cofactor, donde el NADPH se sustituyó por regulador de fosfato.

- 5 Las incubaciones se detuvieron después de 5, 10, 20 y 30 minutos agregando 250 µL de acetonitrilo frío a los pozos individuales.

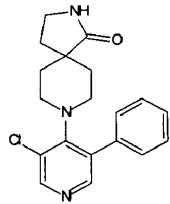
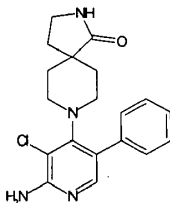
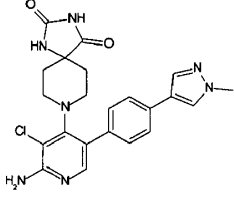
Las muestras inactivadas se centrifugaron luego a 4000 g durante 1 hora a 4 °C. Se transfirieron 100 µl del sobrenadante a placas de 96 pozos para su análisis.

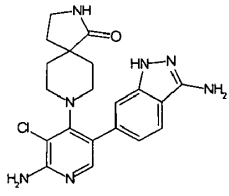
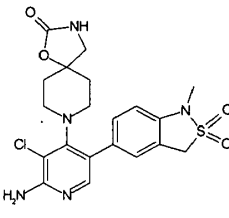
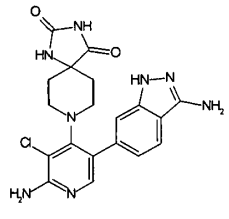
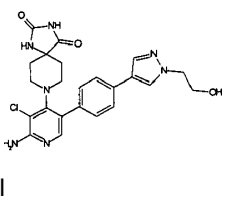
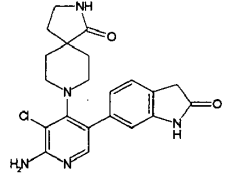
Análisis de datos

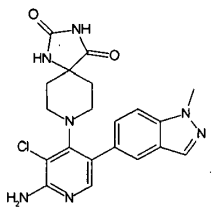
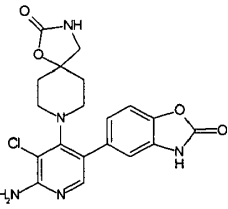
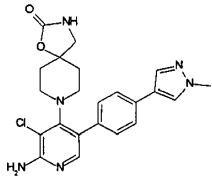
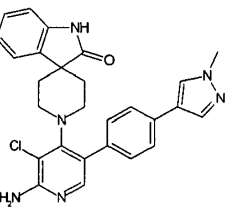
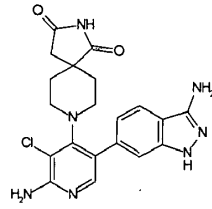
- 10 La estabilidad metabólica de cada compuesto se determinó midiendo el cambio en el área del pico de LC-MS/MS a lo largo del tiempo. Se utilizó el software Assay Explorer para calcular automáticamente la pendiente k de la disminución. El aclaramiento intrínseco (CLint) de cada compuesto se calculó luego de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Clint } (\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg de proteína}) = k \cdot 1000 / \text{concentración de proteína}$$

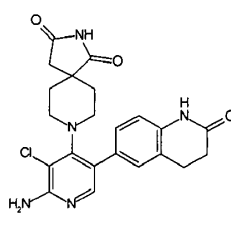
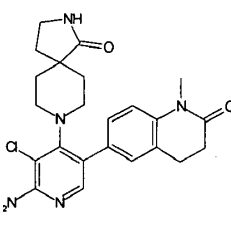
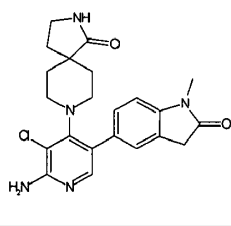
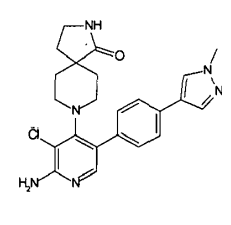
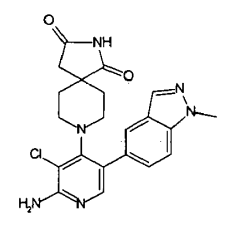
Tabla 1

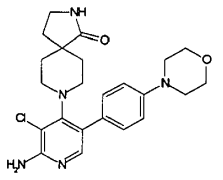
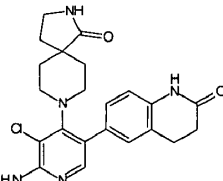
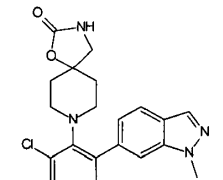
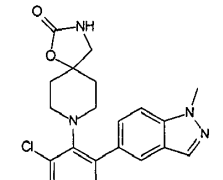
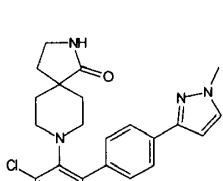
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [µM]	CLint humano [µL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
E60		0,23	E		8-(3-Cloro-5-fenil-piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	para datos analíticos véase WO2010041054
1		0,67	B	2,00 (A)	8-(2-amino-3-cloro-5-fenil-piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.45 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 5H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).
2		0,031	A	1,96 (A)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.64 - 10.59 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (s, 7.68 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), - 2H), 7.35 - 7.26 (m, 7.60 (m, 7.26 - 7.15 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H).

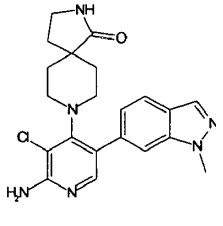
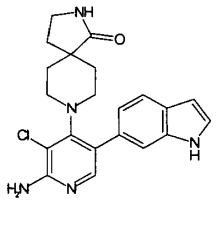
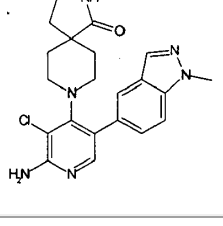
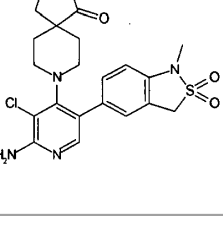
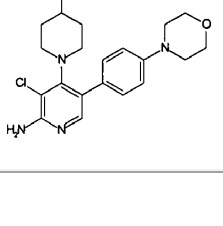
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
3		0,12	A	1,62 (A)	8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-3-cloro-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.80 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.80 (t, J=6.8, 2H), 1.68 (td, J=12.4, 4.1, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H).
4		0,038	A	1,82 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2[1,6-benzo[c]isotiazol-5-il]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.2, 1H), 7.02 - 6.72 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 1.80 - 1.60 (m, 4H).
5		1,5	A	1,50 (A)	8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-3-cloro-piridin-4-il]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.79 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.88 (dd, J=8.3, 1.4, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H).
6		0,39	B	1,77 (A)	8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.18 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (t, J=5.6, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H).
7		0,063	B	1.72 (B)	6-(6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)indolin-2-ona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.6, 1H), 6.81 (dd, J=7.5, 1.3, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (t, J=6.8, 2H), 2.95 (d, J=12.6, 2H), 2.65 (d, J=9.8, 2H), 1.82 (t, J=6.8, 2H), 1.71 (td, J=12.6, 3.6, 2H), 1.23 (d, J=12.6, 2H).

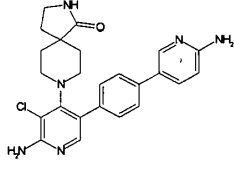
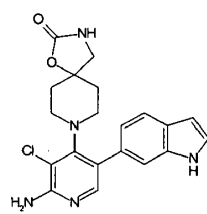
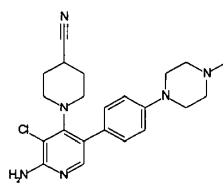
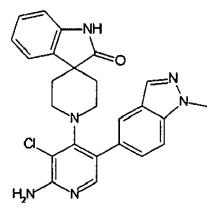
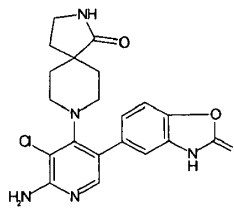
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
8		0,029	A	1,80 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H).
9		0,098	B	1,75 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.2, 1H), 7.35 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 4H), 1.78 - 1.61 (m, 4H).
10		0,036	B	1,92 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.2, 2H), 7.47 (s, 3H), 7.30 (d, J=8.3, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 4H).
11		0,003	B	2.38 (B)	1'-(2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazolil)fenil)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSOd ₆) ppm = 10.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (d, J=6.1, 2H), 7.35 (d, J=8.0, 2H), 7.30 (d, J=7.4, 1H), 7.17 (dd, J=7.7, 0.9, 1H), 6.97 (dd, J=7.6, 0.9, 1H), 6.83 (d, J=7.6, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 2H).
12		0,031	B	1,78 (A)	8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona	nd

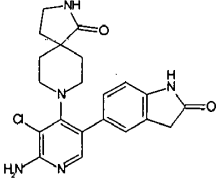
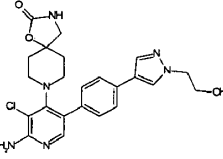
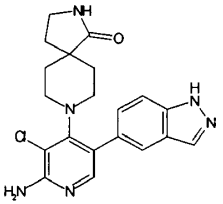
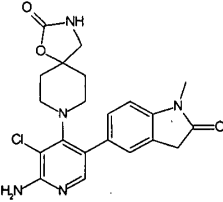
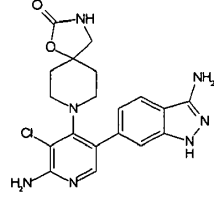
ES 2 698 960 T3

No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
13		0,014	A	1,80 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.08 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 - 6.98 (m, 4H), 6.93 (d, J=8.1, 1H), 3.12 (d, J=13.0, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.46 (d, J=12.9, 2H).
14		0,04	B	1,91 (A)	6-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.05 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.17 (d, J=13.3, 2H).
15		0,054	B	1,89 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2-oxo-2,3-indol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 4H), 7.06 (d, J=7.9, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 7H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=13.4, 2H).
16		0,025	D	1,98 (B)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, J=0.6, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H).
17		0,002	B	1,82 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.06 (s, 1H), 8.09 (d, J=1.0, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J=12.9, 2H).

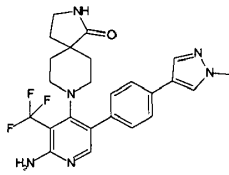
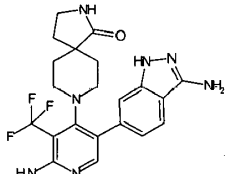
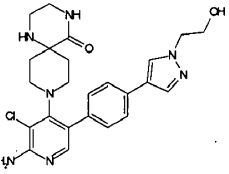
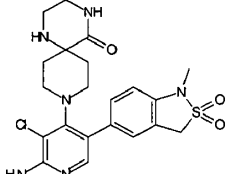
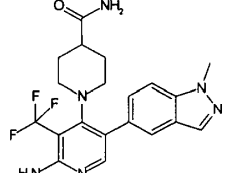
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
18		0,12	C	1,87 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.17 (d, J=8.7, 2H), 7.02 (d, J=8.8, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 6H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, J=13.3, 2H).
19		0,075	B	1,81 (A)	6-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J=1.9, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.0, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.86 (t, J=6.8, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=13.2, 2H).
20		0,054	B	1,86 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.3, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.3, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 1.75 - 1.63 (m, 4H).
21		0,11	B	1,85 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.11 (d, J=1.0, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.49 - 7.28 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H).
22		0,038	B	2.00 (B)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.82 (d, J=8.2, 2H), 7.74 (d, J=2.2, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2, 2H), 6.72 (d, J=2.2, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 2.96 (d, J=12.4, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 2H).

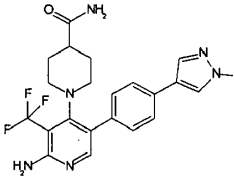
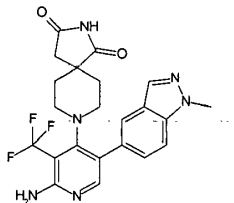
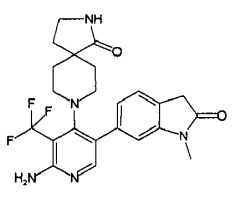
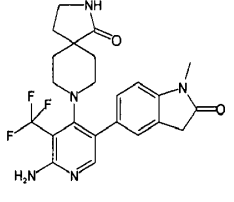
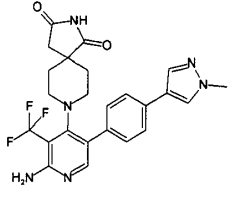
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
23		0,021	B	1,94 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.3, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.06 (dd, J=8.3, 1.4, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H).
24		0,018	D	2,11 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.1, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.19 (d, J=13.1, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.24 (d, J=13.3, 2H).
25		0,034	C	1,78 (B)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.06 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 6.09 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.07 (t, J=6.8, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 1.75 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).
26		0,006	D	1.76 (B)	8-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobencocisotiazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2, 1H), 6.98 (d, J=8.2, 1H), 6.14 (bs, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.11 (t, J=6.9, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 1.84 (t, J=6.9, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 2H)
27		0,034	D	2.04 (B)	1-(2-amino-3-cloro-5-(4-morfolinofenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 7.76 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.90-2.52 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 4H).

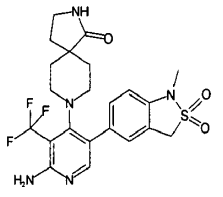
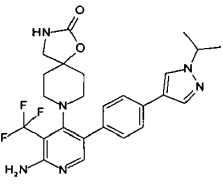
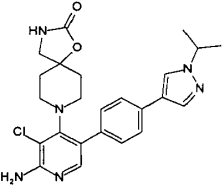
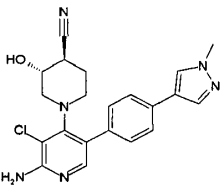
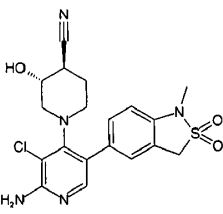
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
28		0,012	E	1,76 (A)	8-{2-amino-5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-3-cloro-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.20 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.3, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.3, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (d, J=9.0, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 4H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H).
29		0,03	D	2,00 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indol-6-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.1, 1H), 7.49 - 7.07 (m, 5H), 6.91 (dd, J=8.1, 1.5, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 4H), 1.70 (t, J=4.5, 4H).
30		0,012	B	1.38 (B)	1-(2-amino-3-cloro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 7.75 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.7, 2H), 6.96 (d, J=8.7, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.27-3.25 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H).
31		0,004	C	2.33 (B)	1'-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.21 (d, J=7.5, 1H), 7.15 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 6.88 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 6.8 (d, J=7.5, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.21 (m, 2H).
32		0,017	B	1,84 (A)	5-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-3H-benzooxazol-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.1, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.25 (d, J=13.5, 2H).

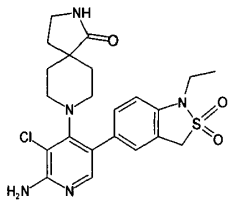
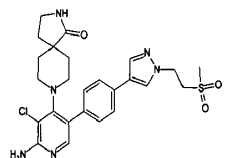
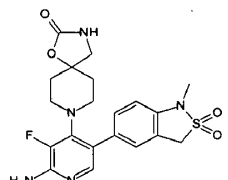
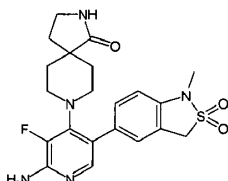
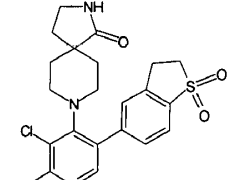
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
33		0,154	B	1,75 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.45 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.9, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 4H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.22 (d, J=13.2, 2H).
34		0,37	B	1,92 (A)	8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.16 (t, J=5.7, 2H), 3.77 (t, J=5.7, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 4H), 1.81 - 1.66 (m, 4H).
35		0,085	nd	1,81 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.1, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.1, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, J=13.4, 2H).
36		>0,3	nd	1,79 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.0, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 4H).
37		2,3	nd	1,66 (A)	8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.86 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.3, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 4H), 1.82 - 1.60 (m, 4H).

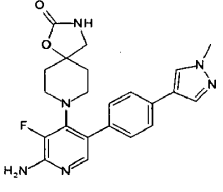
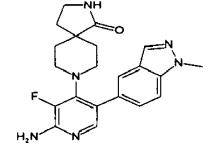
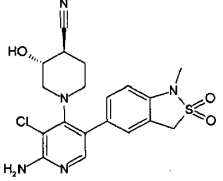
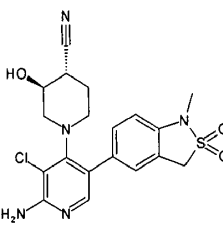
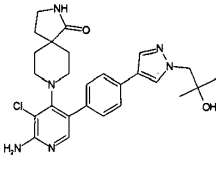
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
38		0,002	nd	1.93 (B)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J=0.5, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2, 2H), 7.24 (d, J=8.2, 2H), 6.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.13 (s, 3H), 2.98 (d, J=12.8, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.78 (t, J=11.9, 2H), 1.44 (d, J=11.9, 2H).
39		0,035	C	1.94 (B)	8-[2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1-ona	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.03 (d, J=1.0, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dd, J=1.6, 0.8, 1H), 7.49 (d, J=8.6, 1H), 7.36 (d, J=8.6, 1H), 5.33 (bs, 1H), 5.07 (bs, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.8, 2H), 3.07 (dt, J=12.3, 3.4, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.16 (d, J=13.1, 2H).
40		0,1	B	1.37 (B)	9-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-5-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSOd ₆) ppm = 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.3, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.3, 2H), 6.06 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H)
41		0,075	A	1,95 (A)	8-{2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.18 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 6.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H).
42		0,011	B	1,85 (A)	8-[2-amino-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-216-benzo[c]isotiazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.84 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.1, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H).

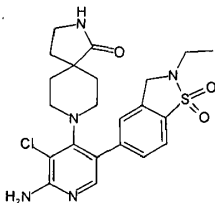
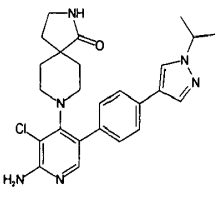
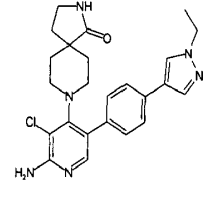
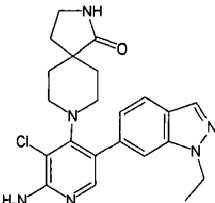
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
43		0,046	B	2,07 (A)	8-{2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.17 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.02 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.07 (t, J=6.8, 2H), 2.85 (t, J=12.1, 2H), 1.77 (t, J=6.8, 2H), 1.54 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).
44		0,27	B	1,73 (A)	8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.77 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 4H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 3.05 (t, J=6.8, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 1.72 (t, J=6.8, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H).
45		0,56	nd	1.34 (B)	9-(2-amino-3-cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.2, 2H), 7.44 (bs, 1H), 7.23 (d, J=8.2, 2H), 6.07 (bs, 2H), 4.94 (t, J=5.6, 1H), 4.17 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.6, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H)
46		0,15	C	1.02 (B)	9-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2, 1H), 6.97 (d, J=8.2, 1H), 6.09 (bs, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H)
47		0,11	C	1,84 (A)	Amida del ácido 2'-amino-5'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.08 (d, J=0.9, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.7, 1.4, 1H), 7.05 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 4H).

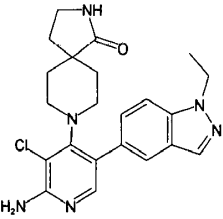
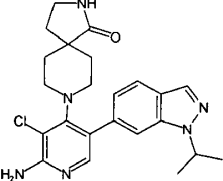
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
48		0,16	nd	1,93 (A)	Amida del ácido 2'-amino-5'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, J=0.8, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 4H).
49		0,004	B	1,88 (A)	8-[2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona	nd
50		0,817	B	1,927 (A)	8-[2-amino-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.12 (m, 3H), 7.03 (d, J=1.5, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 1.5, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 5H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 2.92 (t, J=12.0, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.11 (d, J=13.0, 2H).
51		0,455	B	1,947 (A)	8-[2-amino-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.15 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.0, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 5H), 3.08 (t, J=6.8, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.06 (d, J=13.0, 2H).
52		0,001 2	B	1,973 (A)	8-{2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.2, 2H), 7.34 (d, J=8.1, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.81 (t, J=12.1, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.36 - 1.28 (m, 2H).

No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
53		0,008 29	C	1,982 (A)	8-[2-amino-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, J=8.1, 1.8, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.1, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (t, J=12.0, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H).
54		0,088	B	1,956 (A)	8-{2-amino-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.2, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.2, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.52 (hept, J=6.6, 1H), 3.11 (s 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.7,
55		0,17	B	1,921 (A)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.3, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.52 (hept, J=6.8, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.04-2.76 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.7, 6H).
56		0,531	B	1,435 (D)	rac (3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.16 (d, J=0.8, 1H), 7.89 (d, J=0.8, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.2, 2H), 7.21 (d, J=8.0, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.55 (d, J=5.8, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.23 (m, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 1H).
57		0,028 6	B	1,372 (D)	(3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.63 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.60 (d, J=5.4, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.68 - 3.38 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.22 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H).

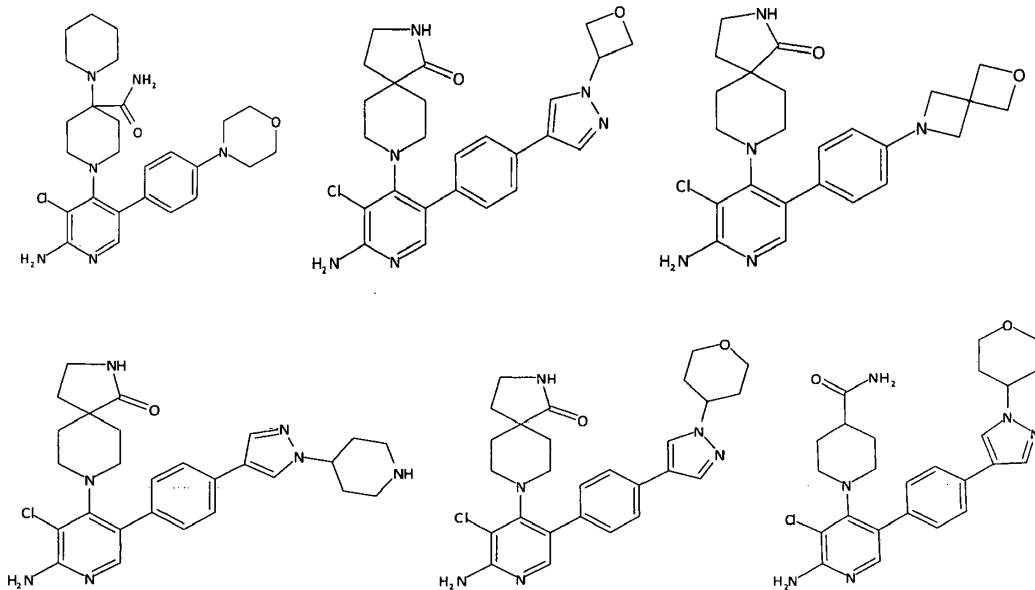
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
58		0,007 6	E	2,028 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.2, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.67 (q, J=7.1, 2H), 3.12 (t, J=6.8, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 1.85 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).
59		0,045	B	1,412 (D)	8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-metansulfonil-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.2, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.58 (t, J=6.9, 2H), 3.74 (t, J=6.9, 2H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 1.82 (t, J=6.8, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 2H).
60		0,103	A	1.63 (B)	8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.484 (s, 1H), 7.477 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H)
61		0,060 1	B	1.73 (B)	8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 6.97 (d, J=8.2, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.13 (t, J=6.8, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.8, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H)
62		0,45	B	1,789 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiofen-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.80 (d, J=8.0, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 6.79 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 1.87 (t, J=6.8, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H).

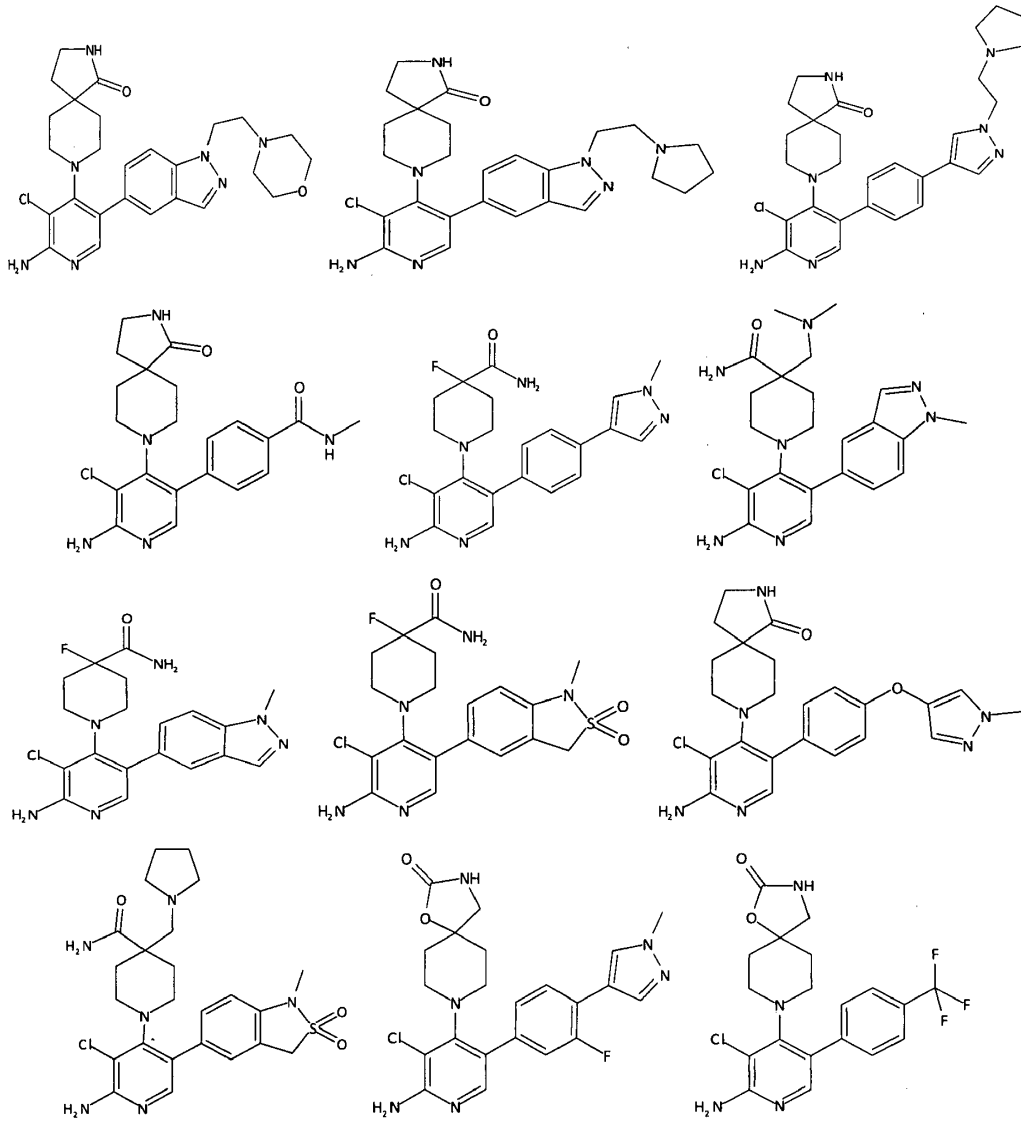
No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
63		0,237	B	1.85 (B)	8-{2-amino-3-fluoro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8, 1H), 7.59 (d, J=8.4, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H)
64		0,644	B	1.82 (B)	8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.03 (d, J=0.9, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 2H), 1.87 (t, J=6.8, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H)
65		0,014	B	1,357 (D)	(3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.63 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.60 (d, J=5.6, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.63 - 3.37 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.19 (m, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.51 (m, 1H).
66		0,403	B	1,370 (D)	(3S,4S)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.63 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.60 (d, J=5.7, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.21 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 1H).
67		0,049	B	1,439 (D)	8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 1.82 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
68		0,059	A	1,93 (A)	8-[2-amino-3-cloro-5-(2-etil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-116-benzo[d]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.85 (d, J=8.0, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 3.12 (t, J=6.8, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 1.86 (t, J=6.8, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 2H).
69		0,052	C	2.26 (B)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-isopropil-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.3, 2H), 7.23 (d, J=8.3, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (septuplete, J=6.7, 1H), 3.26 (t, J=6.9, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.55 (d, J=6.7, 6H), 1.33-1.28 m, 2H).
70		0,023	E	2.16 (B)	8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.3, 2H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.41 (t, J=7.3, 3H), 1.23-1.18 (m, 2H).
71		0,181	B	2.05 (B)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H-RMN (500 MHz, DMSO) ppm = 8.06 (d, J=0.9, 1H), 7.76 (d, J=8.0, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.2, 2H), 3.07 (t, J=6.8, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 1.75 (t, J=6.8, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.2, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 2H).

No	Estructura química	LS17 4T IC ₅₀ [μM]	CLint humano [μL/ min/ mg]	HPLC/MS Rt [min] (método)	Nombre químico	Datos de RMN
72		0,155	D	1.97 (B)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H-RMN (500 MHz, MeOD) ppm = 8.02 (d, J=1.0, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.7, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 4.48 (q, J=7.2, 2H), 3.24 (dd, J=7.1, 6.4, 2H), 3.13 (dt, J=12.5, 3.8, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.92 (t, J=7.1, 2H), 1.53 (t, J=7.2, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 2H).
73		0,054	D	2.13 (B)	8-[2-amino-3-cloro-5-(1-isopropil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	1H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ /MeOD, 1:1) ppm = 8.02 (d, J=0.9, 1H), 7.77 (dd, J=8.2, 0.9, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, J=0.9, 1H), 7.04 (dd, J=8.2, 0.9, 1H), 4.91 (p, J=6.7, 1H), 3.24 (t, J=6.9, 2H), 3.15 (dt, J=13.2, 3.7, 2H), 2.72 (t, J=10.5, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 4H, spiro-4H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 2H).
nd = no determinado						

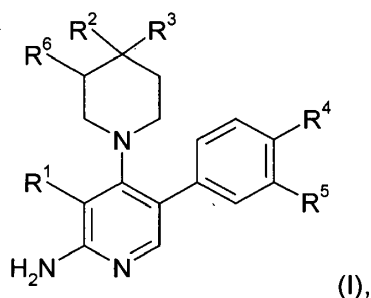
La invención también se refiere a los siguientes compuestos que pueden fabricarse y probarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente:





REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde

R¹ es H, LA, Hal, CN, S(LA), CA,

R² es H, NH₂, LA, NH(LA), Hal, X-Cyc,

R³ es LA, Hal, CN, CONH₂, CONH(LA), o

10 R², R³ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que es sustituido por 1 o 2 grupos oxo, cuyo heterociclo puede estar monosustituido adicionalmente por LA, y cuyo heterociclo puede formar un sistema de anillo condensado con un grupo fenilo o piridilo,

R⁴ es H, LA, CONH(LA) o X-Cyc,

R⁵ es H, F, o

15 R⁴, R⁵ junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que está, opcionalmente, mono-, di- o trisustituido independientemente por oxo, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-, o que está, opcionalmente, monosustituido por CA,

R⁶ es H, LA, OH o F,

20 Cyc es un homociclo o heterociclo monocíclico, alifático o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que puede estar mono- o di-sustituido por oxo, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-, o monosustituido por CA,

X es -CH₂-, -C₂H₄-, -NH-, -O-, o un enlace,

25 LA es alquilo no ramificado o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y/o 1 grupo CH₂ puede ser reemplazado por -O-, -NH- o -SO₂-, y/o 1 grupo CH puede ser reemplazado por N,

CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono del anillo y 1 o 2 átomos de carbono sin anillo, en el que cicloalquilo o cicloalquil alquilo, 1 grupo CH₂ puede ser reemplazado por -O-, o 1 grupo CH puede ser reemplazado por N, y

Hal es F, Cl, Br o I.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas mezclas de los mismos en todas las relaciones, en las que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la Fórmula (I), pero en la cual

35 R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, (1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on)-9-ilo, (4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-ilo, y

R⁶ es H,

o

R², R³ junto con el átomo al que están unidos, forman 1,3-Dihidro-indol-2-on-3-ilo o Aza-1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo, y

R⁶ es H,

o

R⁴ es morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, piridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o monosustituido por LA, OH, NH₂, HO(LA)- o NH₂(LA)-, y

R⁵ es H,

5 o

R⁴, R⁵ junto con el anillo de fenilo al que están unidos, forman 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-6-ilo, 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiofen-5-ilo, 1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-ilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o sustituido por LA, OH, NH₂, HO(LA)- o NH₂(LA)-,

o

R¹ es Hal o C(Hal)₃,

o

15 R⁴ es morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, y

R⁵ es H,

o

20 R⁴, R⁵ junto con el anillo de fenilo al que están unidos, forman 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilo, (3H-benzooxazol-2-on)-5-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, (1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on)-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 1-etil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-ilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-6-ilo, 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiofen-5-ilo, 2-etil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-ilo,

o

R¹ es F, Cl o CF₃,

o

30 R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, y

R⁶ es H,

o

R¹ es F, Cl o CF₃,

35 R², R³ junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman (2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on)-8-ilo, (1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on)-8-ilo, (1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion)-8-ilo, y

R⁶ es H,

o

R² es H,

40 R³ es CN, CONH₂, y

R⁶ es H,

o

R² es H,

R³ es CN, y

R⁶ es OH.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 8-(2-amino-3-cloro-5-fenil-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,
 5 8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,
 8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,
 10 6-(6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)indolin-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 1'-[2-amino-3-cloro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piridin-4-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 15 8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
 6-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 20 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 6-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 25 8-[2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-(2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobencocisotiazol-5-il)piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona,
 30 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-morfolinofenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo,
 8-{2-amino-5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-3-cloro-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indol-6-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 1-(2-amino-3-cloro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo,
 1'-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 35 5-[6-amino-5-cloro-4-(1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-3H-benzooxazol-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
 8-(2-amino-3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
 8-[2-amino-3-cloro-5-(1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

- 8-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-cloro-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
8-[2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
8-[2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
5 9-[2-amino-3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona,
8-[2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
8-[2-amino-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
8-[2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
10 8-[2-amino-5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
9-(2-amino-3-cloro-5-[4-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona,
9-[2-amino-3-cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona,
amida del ácido 2'-amino-5'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico,
15 amida del ácido 2'-amino-5'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico,
8-[2-amino-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
8-[2-amino-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona,
20 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
8-[2-amino-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-trifluorometil-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
(3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo rac,
8-(2-amino-3-cloro-5-[4-(1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
25 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
30 8-[2-amino-5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-3-cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
35 (3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo rac,
8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-3-cloro-5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1l6-benzo[b]tiofen-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
8-[2-amino-3-fluoro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
40 8-[2-amino-3-fluoro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,
(3R,4R)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo,

(3S,4S)-2'-amino-3'-cloro-3-hidroxi-5'-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2l6-benzo[c]isotiazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo,

8-(2-amino-3-cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

5 8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

8-{2-amino-3-cloro-5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

8-[2-amino-3-cloro-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

8-[2-amino-3-cloro-5-(1-isopropil-1H-indazol-6-il)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

10 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, inflamatoria o degenerativa.

20 6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

25 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza y cuello, renal, riñón, hígado, ovárico, próstata, útero, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, sarcoma de Kaposi.

30 8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico o enfermedad de intestino inflamatorio.

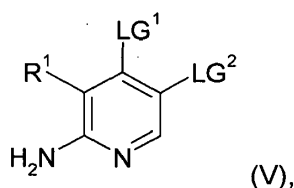
9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad degenerativa se selecciona de osteoartritis o enfermedad de Alzheimer.

35 10. Set (kit) que consiste en paquetes separados de

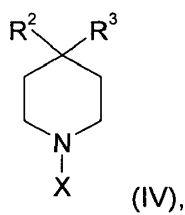
a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

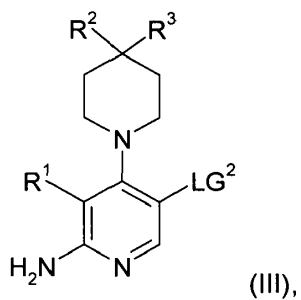
40 11. Proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), en donde un compuesto de Fórmula (V)



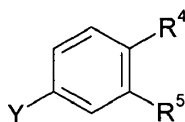
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)



para producir un compuesto de Fórmula (III)



que luego se hace reaccionar además con un compuesto de Fórmula (II)



5

en donde

LG¹, LG² son independientemente Hal,

X es H o un grupo protector de amina, y

Y es ácido borónico o un éster borónico,

10

para producir un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3.