

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 576**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2015 PCT/CN2015/082605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16000581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2015 E 15814466 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3165530**

54 Título: **Óxido de arilfósforo y sulfuro de arilfósforo espirocíclicos**

30 Prioridad:

04.07.2014 CN 201410317076

23.06.2015 CN 201510350019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2019

73 Titular/es:

**QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
No. 243 North Gongye Road
Jinan, Shandong 250100, CN**

72 Inventor/es:

**DING, ZHAOZHONG;
ZHANG, MINGHUI;
CHEN, SHUHUI;
LIU, XILE;
ZHU, YIDONG;
FAN, CHUANWEN;
ZHAO, BAOPING;
ZHANG, LONG;
YANG, YINGYING;
ZHENG, QINGMEI;
ZHENG, SHANSONG;
WAN, HAIWEN y
HU, JINQING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 714 576 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

Óxido de arilfósforo y sulfuro de arilfósforo espirocíclicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un óxido o sulfuro de arilfósforo espirocíclico como inhibidor de ALK, particularmente a un compuesto representado por la fórmula (I), como inhibidor de ALK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

10 La proteína cinasa desempeña un papel regulador y controlador principal en casi todos los tipos de actividad biológica celular, incluyendo proliferación, apoptosis, reordenación del esqueleto celular, diferenciación, desarrollo, respuesta inmunitaria, funciones y conducción del sistema nervioso. Además, muchas enfermedades y(o) trastornos están asociados con trastornos de actividad, anormalidades o desequilibrios de una o más de una cinasas.

15 La cinasa de linfoma anaplásico (ALK) es una parte de la familia de proteínas tirosina cinasas receptoras (RTK). El gen de ALK proporciona instrucciones para hacer que la proteína tirosina cinasa receptora transmita la señal desde la superficie de una célula al interior mediante un procedimiento de transmisión de señal. El procedimiento empieza con la estimulación de las cinasas de la superficie celular y la dimerización de las cinasas. Después de la dimerización, se marcaba la cinasa por un grupo fosfato, lo que se llama fosforilación. Este proceso activa las cinasas. Las cinasas activadas pueden transferir el grupo fosfato a otra proteína en la célula, y fosforilar además una serie de proteínas más adelante. Esta ruta de transmisión de señal es muy importante para muchos procesos celulares, tales como crecimiento y segmentación (proliferación) celular o maduración celular (diferenciación).

20 Aunque las funciones específicas de la cinasa de linfoma anaplásico son inciertas, se cree generalmente que puede ayudar a regular la proliferación de células nerviosas en el desarrollo temprano de células nerviosas.

25 La mutación del gen de cinasa de linfoma anaplásico (ALK) es un cambio de aminoácido, que es la unidad básica de una proteína. En algunos pacientes de cáncer portadores de neuroblastoma y con el tumor formado por neuronas inmaduras (neuroblastos), se han identificado 16 genes de ALK mutacionales al menos. El desarrollo de neuroblastoma y otros cánceres es debido a la mutación génica de algunos genes clave (que controlan la proliferación y diferenciación de las células), lo que vuelve incontrolado el crecimiento y segmentación de las células, formando así el tumor.

30 La mutación más común que causa neuroblastoma es en la posición 1275, donde se reemplaza arginina por ácido glutámico (marcado con Arg1275Gln o R1275Q). La mutación Arg1275Gln se ha encontrado en neuroblastoma hereditario y distribuido, y es también la única mutación de ALK común que se ha encontrado en ambos casos.

35 La cinasa de linfoma anaplásico con mutación o expresión excesiva no necesita ya estimulación extracelular para fosforilarse. Por lo tanto, las rutas de cinasa y señalización más adelante están conectadas ininterrumpidamente (activación constitutiva). La activación constitutiva de la cinasa de linfoma anaplásico puede mejorar la proliferación de células nerviosas inmaduras, conduciendo así a neuroblastoma. La reordenación de genes de ALK en el cromosoma 2 aumenta el riesgo de otros cánceres. Estas reordenaciones son mutaciones somáticas que existen en la vida y se muestran solo cuando las células se vuelven cancerosas.

40 Un tipo de reordenación se llama translocación, que es un intercambio de material genético entre el cromosoma 2 y otro cromosoma. En la gente con linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), se ha identificado la translocación de al menos 15 clases de genes de ALK. Los linfomas anaplásicos de células grandes aparecen en aquellas células inmunitarias llamadas linfocitos T, y son una forma rara de cáncer. La aparición más común de translocación en ALCL es entre el cromosoma 2 y el cromosoma 5, conocida como t(2, 5). La translocación conduce a una mezcla de gen de ALK y gen de NPM, formando así una proteína mixta NPM-ALK. Además, se ha identificado la translocación de al menos 7 clases de genes de ALK en tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT). El IMT es un cáncer raro, caracterizado porque el tumor sólido está compuesto por células inflamatorias y una clase de miofibroblastos que desempeñan un papel muy importantes en la curación de heridas. Aproximadamente en la mitad de la gente con IMT, está relacionado con la translocación del gen de ALK.

45 Otro tipo de reordenación se llama inversión, donde el cromosoma 2 se rompe en dos partes, y los fragmentos de ADN resultantes se invierten y reinsertan en el cromosoma. El carcinoma pulmonar no microcítico es la clase de cáncer de pulmón más común, en un pequeño número de pacientes aparece inversión del cromosoma 2. Esta inversión conduce a una mezcla del gen de ALK y otro gen llamado EML4, formando así una proteína mixta EML4-ALK. La proteína mixta producida por la reordenación de genes tiene una función dual de cinasa de linfoma anaplásico y chaperonina.

55 Últimamente, ALK ha sido siempre una diana de investigación antitumoral popular, Mesatros resumió el progreso de este campo (Expert Opin. Ther Patents, 2014, 24 (4), 1). El crizotinib es el primer inhibidor de ALK aprobado por la FDA, que se usa en el tratamiento de cáncer de pulmón positivo de ALK. Aunque la respuesta inicial de crizotinib es

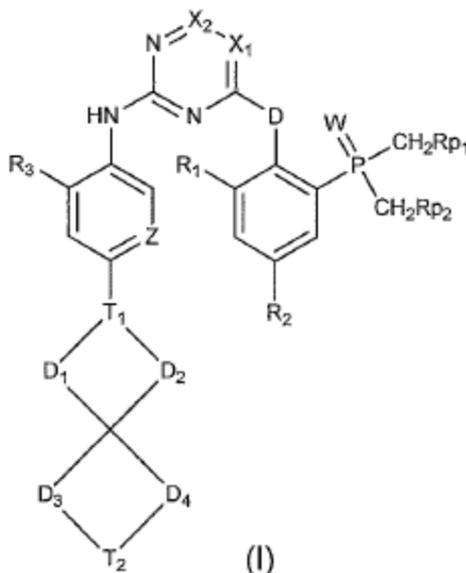
muy eficaz, debido a la farmacoresistencia, aparece recurrencia en la mayoría de pacientes en el primer año de tratamiento. El 29 de abril de 2014 se aprobó por la FDA el uso de ceritinib en el tratamiento de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) metastásico positivo de cinasa de linfoma anaplásico (ALK), incluyendo los pacientes tratados eficazmente con crizotinib pero que tienen farmacoresistencia. Se usan algunos compuestos para tratar el cáncer en investigaciones clínicas, tales como alectinib, AP-26113, etc. Se han divulgado también algunos compuestos heterocíclicos para el tratamiento de diversos cánceres. Las patentes incluyen los documentos WO2014033136, WO2014025128, WO2014006554, WO2014002922, WO2013192512, WO2013177092, WO2013148857, WO2013138210, WO2012139499 y WO2012140114. Los derivados de fósforo como inhibidores de cinasa se divulgan en el documento US2014/0066406.

Sin embargo, aunque mas de la mitad de los pacientes con CPNM se tratan bien con crizotinib, aparecerá siempre farmacoresistencia durante el periodo de tratamiento, conduciendo así a la pérdida de la eficacia del fármaco. En los últimos años, se están desarrollando vigorosamente inhibidores de ALK para el tratamiento de carcinoma pulmonar no microcítico tanto nacionalmente como en el extranjero, pero el efecto no es satisfactorio. Por lo tanto, es urgente desarrollar nuevos inhibidores de ALK más eficaces y más seguros.

La presente invención se refiere a una serie de óxidos y sulfuros de arilfósforo espirocíclicos novedosos, y esta serie de compuestos son inhibidores de ALK y sus mutantes que pueden usarse para tratar cánceres y otras enfermedades. Los óxidos y sulfuros de arilfósforo espirocíclicos novedosos de la presente invención muestran inesperadamente mejor actividad inhibidora frente a ALK, mutantes de ALK y la enzima de mutación de EGFR que AP26113; y estos compuestos muestran también mejor eficacia *in vivo* que el compuesto de control AP26113 en modelos de PDX de estirpes celulares de CPNM y resistencia a crizotinib obtenidos de pacientes positivos de ALK. Por lo tanto, estos compuestos pueden proporcionar un tratamiento más eficaz en la enfermedad causada por anomalías de la enzima ALK.

Contenidos de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II) divulgada en la página 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

T_1 se selecciona de N o C(R_{01});

T_2 se selecciona de -N(R_{01})-, O, S(=O)₂ o -CH(N R_{01} R R_{02})-;

cada uno de R_{01} y R_{02} se selecciona independientemente de H, o un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆, un cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃- y un heterociclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃- que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, hidroxilos y/o cianos; en el que el "hetero" representa 1, 2 o 3 grupos seleccionados de O, S, N, S(=O)₂ y/o S(=O);

opcionalmente R_{01} y R_{02} en T_2 están ligados conjuntamente al mismo átomo de N formando un anillo de 3-6 miembros, el anillo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N;

cada uno de D_1 - D_4 se selecciona independientemente de -(CR₁R₂)₁₋₃-;

D se selecciona de -N(R_{01}), -O- y -S-;

W se selecciona de =O, =S, =N(CN) y =N(OMe);

R₃ se selecciona de R₀₃, OR₀₃ y SR₀₃;

R₀₃ se selecciona de un alquilo C₁₋₄, un halogenoalquilo C₁₋₄ y un cicloalquil C₃₋₅-(CH₂)₀₋₃;

Z se selecciona de N y C(R₄);

5 X₁ se selecciona de C(R_{x1});

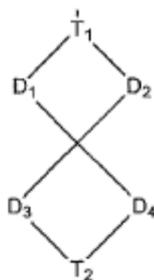
X₂ se selecciona de CH;

10 cada uno de R_{x1}, R₁, R₂ y R₄ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂ o un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆, un ciclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃ y un heterociclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃ que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, hidroxilos y/o cianos; en el que el "hetero" representa 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N;

cada uno de R_{p1} y R_{p2} se selecciona independientemente de H, un alquilo C₁₋₄ y un halogenoalquilo C₁₋₄;

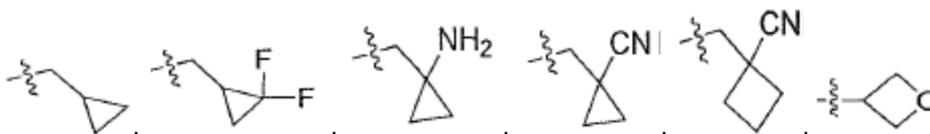
opcionalmente, R_{p1} y R_{p2} se ligan conjuntamente con el mismo átomo de P formando un anillo de 5-6 miembros, el anillo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S o N y P; y

opcionalmente Z y



15 pueden ser intercambiables.

En una realización de la invención, cada uno de R₀₁ y R₀₂ se selecciona independientemente de H, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN,



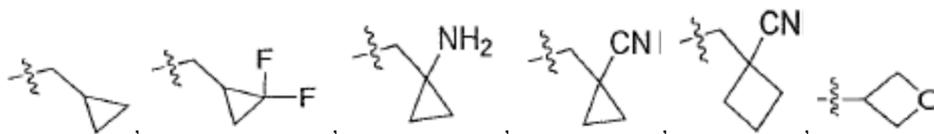
20 y -CH₂CH₂F.

En una realización de la invención, R₀₃ se selecciona de CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₃CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F y



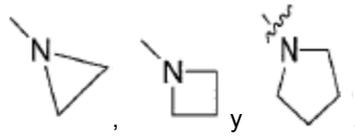
25 En una realización de la invención, cada uno de R_{p1} y R_{p2} se selecciona independientemente de H, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ y -CH₂CH₂F.

En una realización de la invención, cada uno de R_{x1}, R_{x2}, R₁, R₂ y R₄ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN



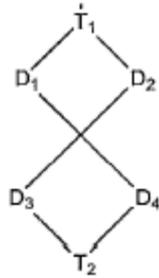
y -CH₂CH₂F.

30 En una realización de la invención, NR₀₁R₀₂ en T₂ se selecciona de NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂,



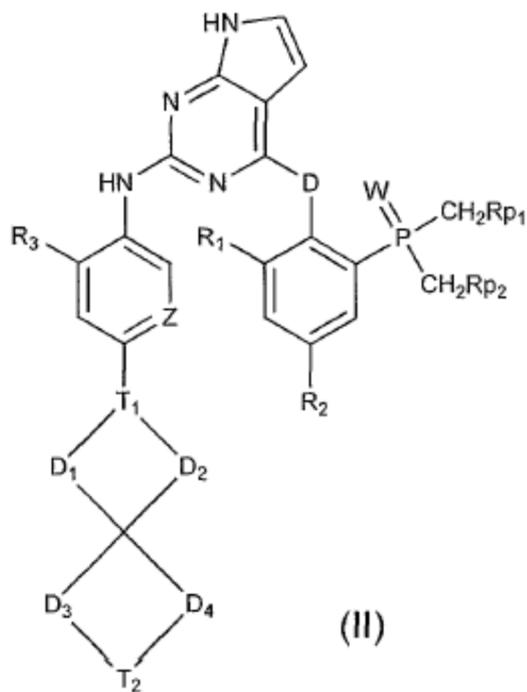
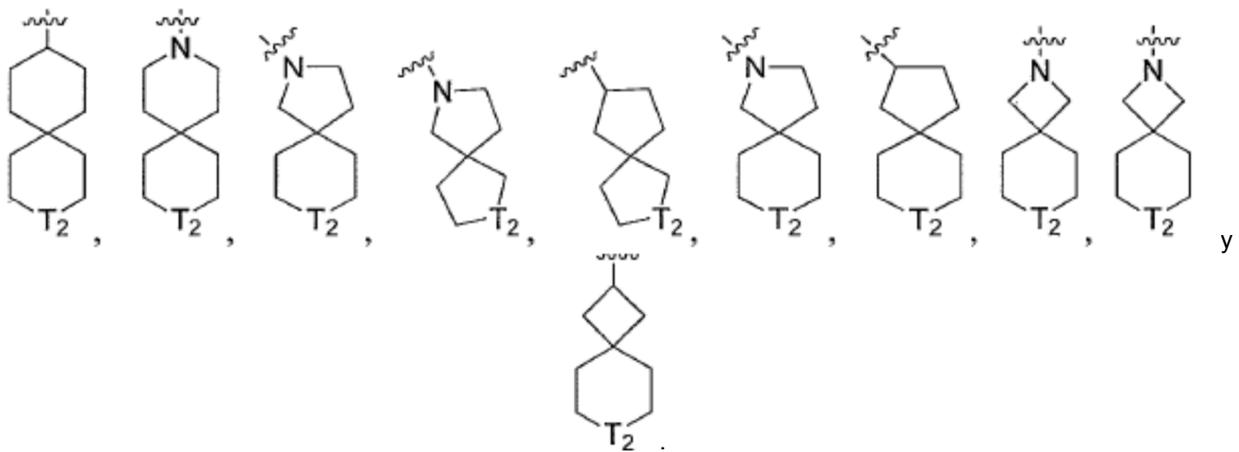
En una realización de la invención, cada uno de D, D₁₋₄ y T₂ se selecciona independientemente de -NH-, -NMe- y -O-; D₁₋₄ y T₂ pueden seleccionarse también de -CH(NCH₃CH₃)-.

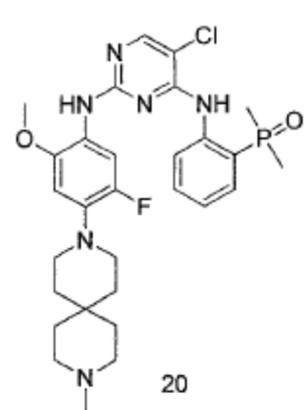
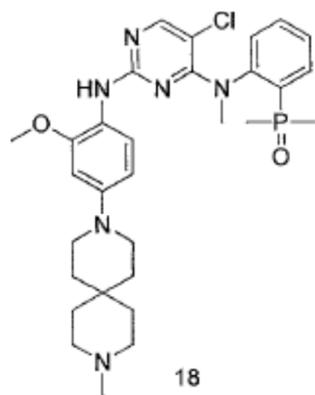
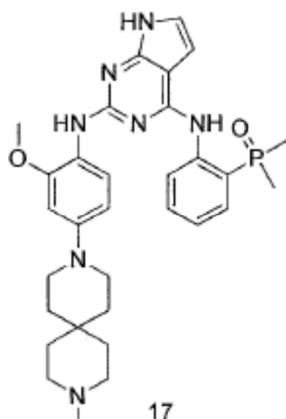
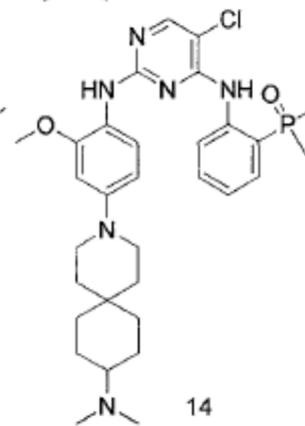
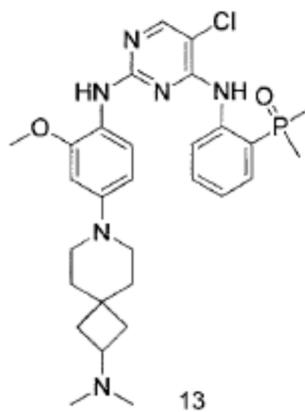
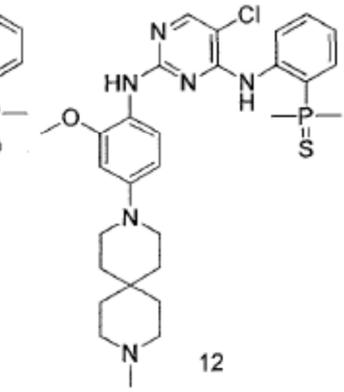
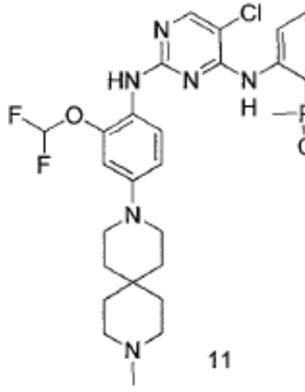
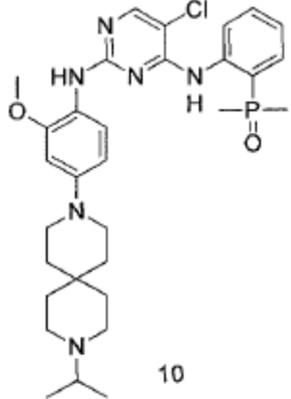
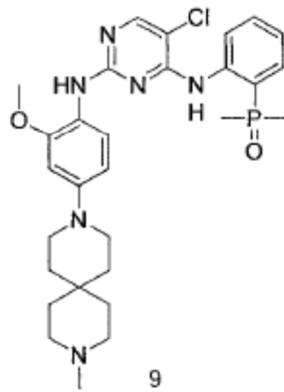
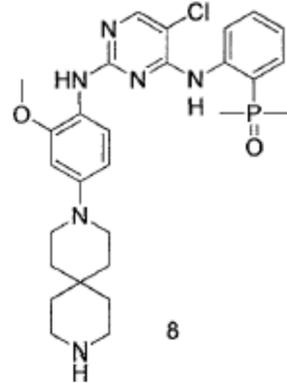
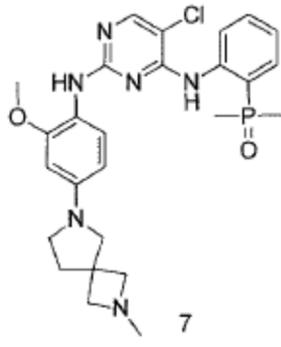
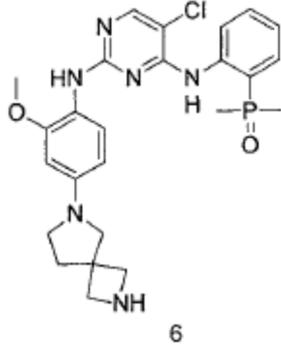
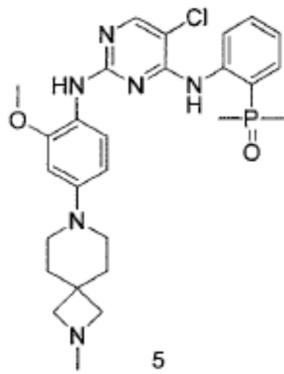
En una realización de la invención, la unidad estructural del anillo espiro

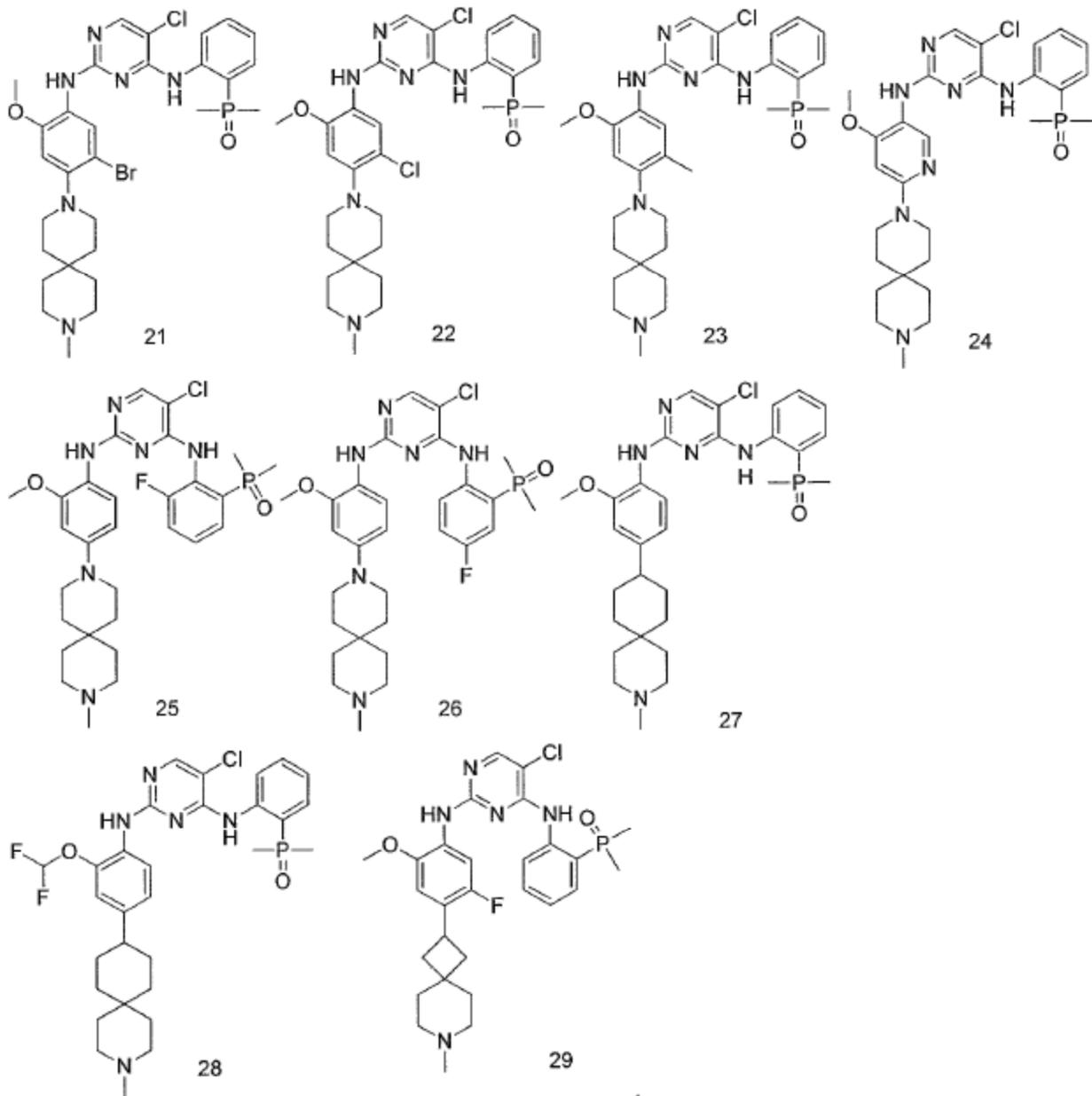


5

se selecciona de

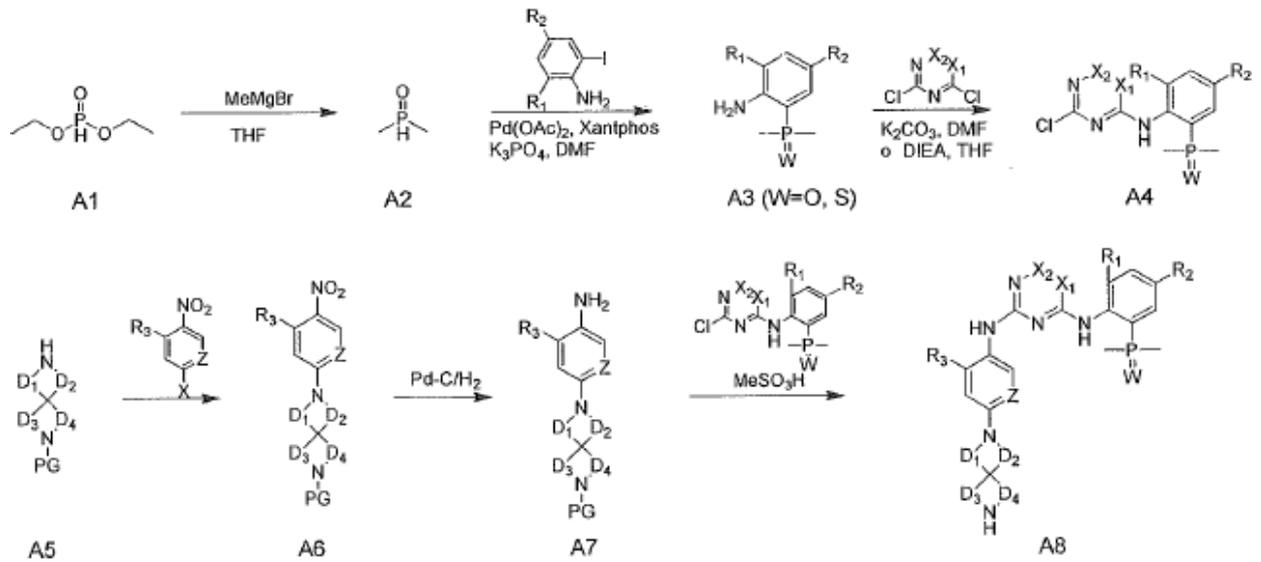




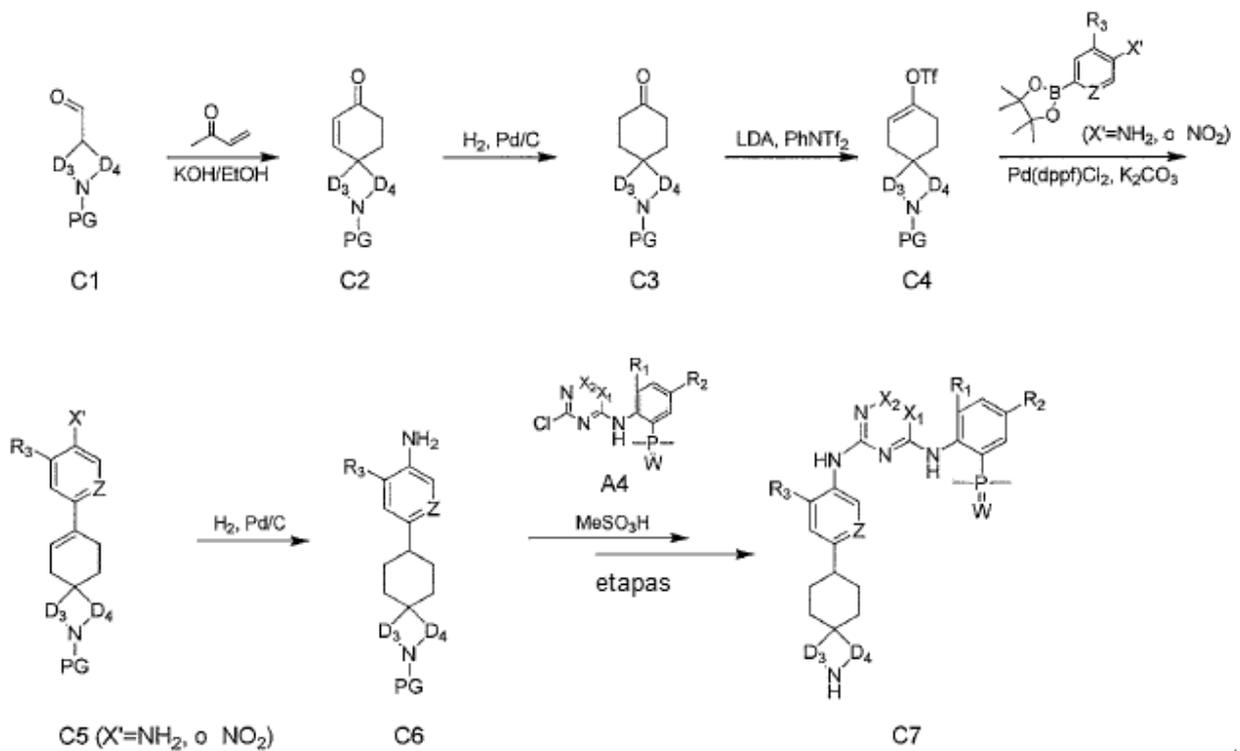


Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para preparar el compuesto, las rutas se muestran como esquema A o C:

Esquema A

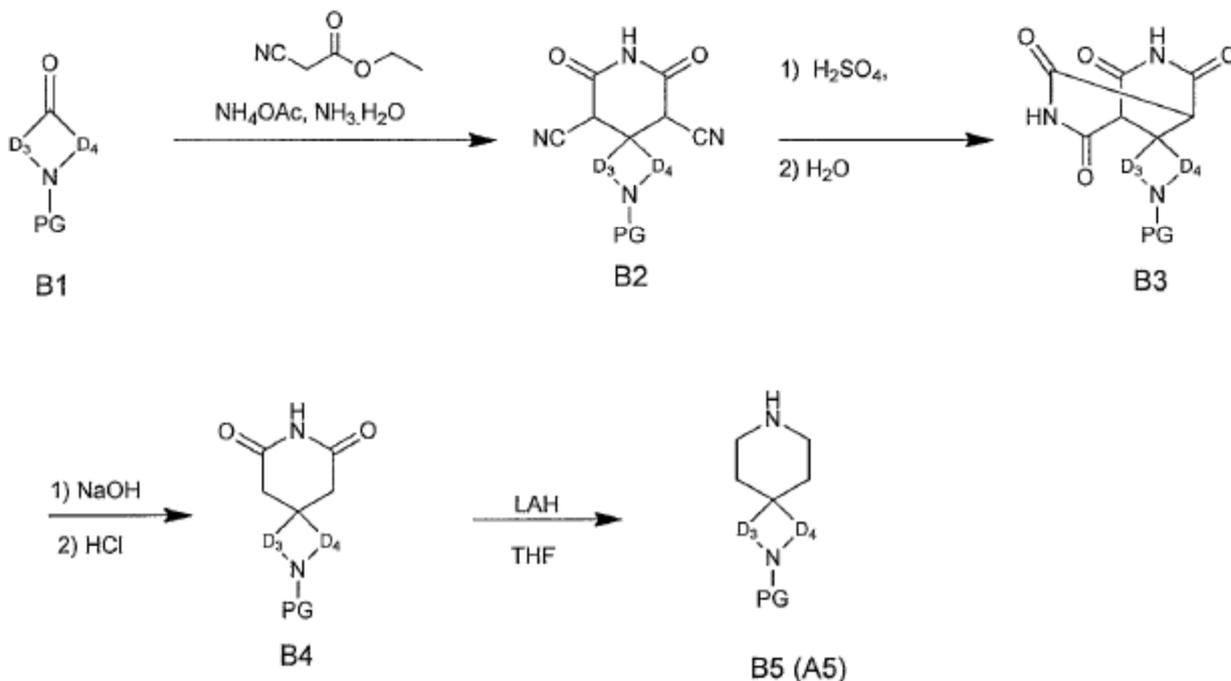


Esquema C



5 en los que el proceso para preparar A5 se muestra como esquema B:

Esquema B



5

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar carcinoma pulmonar no microcítico y otros cánceres causados por ALK y/o EGFR y sus mutaciones, o en coterapia con inhibidores de ROS1, BRAF, c-MET, HER2, KRAS/MEK, PIK3CA, FDFR, DDR2 y VEGFR en el tratamiento de cánceres y en coterapia con citotóxicos tales como Taxotere o carboplatino, etc. para tratar cánceres.

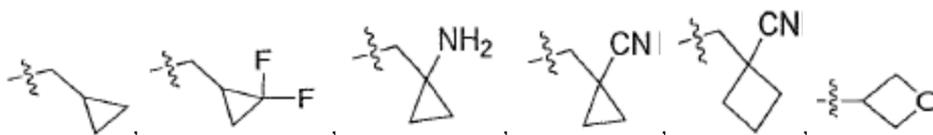
Definiciones y especificaciones:

C₁₋₆ se selecciona de un grupo consistente en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆, el número significa el número de átomos de carbono contenidos en el grupo; C₃₋₆ se selecciona de un grupo consistente en C₃, C₄, C₅ y C₆.

10

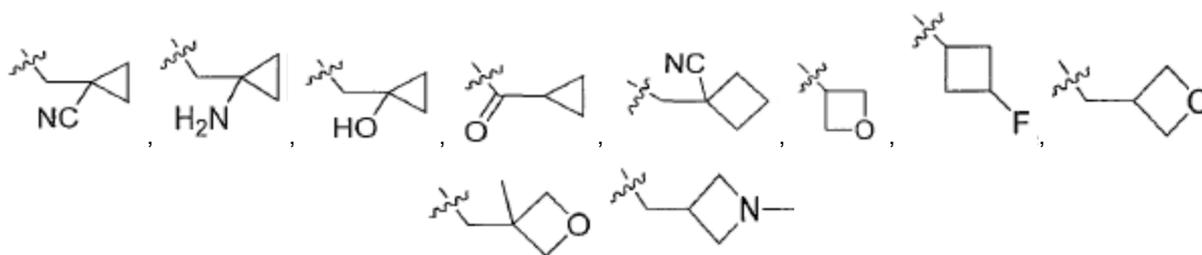
Alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo C₁₋₆ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo C₃₋₆ incluyen, pero sin limitación, un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, -CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH), un ciclopropilo, un ciclobutilo, un propilmetileno, un ciclopropionilo, un benzoxi, un ciclopropenilo, un trifluorometilo, un aminometilo, un hidroximetilo, un metoxi, un formilo, un metoxicarbonilo, un metilsulfonilo, un metilsulfinilo, un etoxi, un acetilo, un etilsulfonilo, un etoxicarbonilo, un dimetilamino, un dietilamino, un dimetilamino y un dietilamino; N(CH₃)₂, NH(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN,

15



-CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃,

20



La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico

serio, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, en proporción a una relación de beneficio/riesgo razonable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal del compuesto de la invención que se prepara mediante un ácido o base relativamente no tóxico y el compuesto de la invención que tiene sustituyentes particulares. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente de una base deseada, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o una sal similar. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente básico, puede obtenerse una sal de adición de ácido poniendo en contacto una forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente de un ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, el ácido inorgánico incluye ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, bisulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; así como las sales de ácidos orgánicos, el ácido orgánico incluye ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico o similares; e incluye también sales de aminoácidos (tales como arginina y similares) y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico y similares (véase Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen tanto grupos funcionales básicos como ácidos que permiten a los compuestos convertirse en sales de adición de base o ácido.

Preferiblemente, la forma neutra del compuesto se regenera poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando entonces el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de sus diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a derivados de los compuestos de la invención en los que el compuesto original se modifica formando una sal con un ácido o una base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácido inorgánico o ácido orgánico de un grupo básico tal como una amina, metal alcalino o sales orgánicas de un grupo ácido tal como ácido carboxílico, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, yodhidrato, hidroxilo, ácido hidroxinaftoico, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido laurilsulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, aldehído de poligalactosa, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido folínico, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo o similares.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona el compuesto que está en forma de profármaco. El profármaco del compuesto descrito en la presente memoria experimenta fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas proporcionando el compuesto de la invención. Adicionalmente, el profármaco puede convertirse en el compuesto de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo*.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y todas están englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas policristalina o amorfa.

Ciertos compuestos de la invención pueden poseer átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están todos englobados dentro del alcance de la presente invención.

Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usadas en la presente memoria se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Las cuñas y líneas quebradas se usan para denotar la configuración absoluta de un estereocentro a menos que se señale otra cosa. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen ambos

isómeros geométricos *E* y *Z*. Igualmente, se incluyen todas las formas tautoméricas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos de tales compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidas, y todas estas mezclas se engloban dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos de tales isómeros, así como mezclas de los mismos, se entienden incluidos en esta invención.

Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse por síntesis quirales o reactivos quirales, u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica o por derivatización con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereoisomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde proporcionando los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como un grupo amino) o un grupo funcional ácido (tal como un grupo carboxilo), pueden formarse sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de resolución de los diastereómeros por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la materia, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra frecuentemente por cromatografía empleando fases estacionarias quirales opcionalmente en combinación con derivatización química (p. ej., formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) o carbono 14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, independientemente de la radiactividad, se pretenden englobadas dentro del alcance de la presente invención.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable” hace referencia a cualquier formulación o medio portador que sea capaz de suministro de una cantidad eficaz de un agente activo de la invención sin efecto secundarios tóxicos sobre un hospedador o paciente. Los portadores representativos incluyen agua, aceite tanto vegetal como mineral, bases de crema, bases de loción, bases de pomada y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es bien conocida por los especialistas en la materia de la cosmética y productos farmacéuticos tópicos. Puede encontrarse información adicional referente a portadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), que se incorpora a la presente como referencia.

El término “excipientes” significa convencionalmente portadores, diluyentes y/o vehículos necesarios para formular composiciones farmacéuticas eficaces.

Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” para un fármaco o agente farmacológicamente activo hacen referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente de un fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En la forma de dosificación oral de la presente divulgación, una “cantidad eficaz” de un agente activo contenido en la composición hace referencia a la cantidad de agente activo requerida para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro agente activo de la composición. La cantidad que es “eficaz” variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y condición general del receptor, y también del agente activo particular, y puede determinarse una cantidad eficaz apropiada en un caso individual por un especialista en la materia usando experimentación rutinaria.

Las expresiones “ingrediente activo”, “agente terapéutico”, “sustancia activa” o “agente activo” significan una entidad química que puede ser eficaz para tratar un trastorno, enfermedad o afección diana.

El término “sustituido” significa que uno cualquiera o más hidrógenos en un átomo designado se reemplazan por un sustituyente, incluyendo un deuterio y una variante de hidrógeno, a condición de que la valencia del átomo designado sea normal y que el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es ceto (concretamente, =O), significa que se reemplazan dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el átomo designado puede estar sustituido o no sustituido, y a menos que se afirme otra cosa, las especies y el número de sustituyentes pueden proporcionarse arbitrariamente a condición de puedan conseguirse químicamente.

Cuando cualquier variable, (p. ej. R) aparece más de una vez en el constituyente o estructura de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R y R en cada aparición tiene opciones independientes. También son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace con un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar a través de cuál átomo se une tal sustituyente al compuesto de fórmula general, incluyendo los no especificados, entonces tal

sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en el mismo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Se hace referencia genéricamente a los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos a los que a menudo se hace referencia como alquileo, alqueniilo, heteroalquileo, heteroalqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalqueniilo) como "sustituyentes de grupo alquilo", y pueden seleccionarse, pero sin limitación, del grupo consistente en -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', halógeno, -SiR'R"R"', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR""-C(NR'R"R"")=NR"', NR""C(NR'R"")=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ y fluoroalquilo C₁-C₄, con una serie de sustituyentes que oscilan de 0 a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. Cada uno de R', R", R"', R"" y R"" se selecciona independientemente preferiblemente de hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (p. ej., arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R", R"', R"" y R"" cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R" están enlazados con el mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno formando un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior sobre sustituyentes, un especialista en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos constituidos por átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como halogenoalquilo (p. ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (p. ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares). De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, se hace referencia genéricamente a los sustituyentes de los grupos arilo y heteroarilo como "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, de: -R', -OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR""-C(NR'R"R"")=NR"', -NR""C(NR'R"")=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄, etc., con una serie de sustituyentes que oscilan de 0 al número total de valencias abiertas en el anillo aromático; donde cada uno de R', R", R"', R"" y R"" se selecciona preferible e independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R", R"', R"" y R"" cuando están presentes más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente representado por la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en la que cada uno de T y U se selecciona independientemente de -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un entero que oscila de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente representado por la fórmula -A(CH₂)_rB-, en la que cada uno de A y B se selecciona independientemente de -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, S(O)_r, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo y r es un entero que oscila de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente representado por la fórmula -A(CH₂)_sB-, donde cada uno de s y d se selecciona independientemente de enteros que oscilan de 0 a 3, y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)_r o -S(O)₂NR'-. Cada uno de los sustituyentes R, R', R" y R"' se selecciona preferible e independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

El término "halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se afirme otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, el término "halogenoalquilo" pretende incluir monohalogenoalquilo y polihalogenoalquilo. Por ejemplo, el término "halogenoalquilo C₁-C₄" pretende incluir, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

Los ejemplos de halogenoalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono enlazado a través de un puente de oxígeno. Alcoxi C₁-C₆ pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi y *sec*-pentoxi. "Cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillo saturados tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo 3-7 pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. "Alqueniilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces de carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo.

El término "halo" o "halógeno" hace referencia a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H) incluyendo, p. ej., oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B), etc.

A menos que se especifique otra cosa, el término "hetero", "heteroatómico" o "heterorradical" (concretamente, radicales libres que incluyen heteroátomos) incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H), incluye también los radicales del heteroátomo, tales como e incluyendo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B), etc., incluyendo también cualquiera de -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -C(=O)₂N(H)- o -

S(=O)N(H)- que está opcionalmente sustituido.

“Anillo o ciclo” significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. El así llamado anillo incluye restos de anillo fusionados. El número de átomos en un anillo se define típicamente como los miembros del anillo. Por ejemplo, un “anillo de 5 a 7 miembros” significa que hay 5 a 7 átomos en la disposición en círculo. A menos que se especifique otra cosa, el anillo incluye opcionalmente 1 a 3 heteroátomos. Por tanto, la expresión “anillo de 5 a 7 miembros” incluye, por ejemplo, fenilo, piridilo y piperidilo. La expresión “anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros”, por otro lado, incluye piridilo y piperidilo, pero no fenilo. El término “anillo” incluye además un sistema de anillo que comprende al menos un anillo, en el que cada uno de los “anillos” se define independientemente como anteriormente.

El término “heterociclo” pretende significar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico o bicíclico estable que puede estar saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) e incluye átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos puede estar fusionado con un anillo de benceno formando un grupo bicíclico. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (concretamente, NO y S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (concretamente, N o NR en la que R es H u otro sustituyente ya definido en la presente memoria). El anillo heterocíclico puede enlazarse con el grupo pendiente de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supera 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es mayor de 1. Como se usa en la presente memoria, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende significar un anillo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que incluye átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo consistente en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (concretamente, N o NR en la que R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (concretamente, NO y S(O)_p). Ha de señalarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los anillos con puente están también incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puente aparece cuando uno o más de uno de los átomos (concretamente, C, O, N o S) se ligan con dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los anillos con puente preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Ha de señalarse que un puente convierte siempre un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En un anillo con puente, los sustituyentes en el anillo pueden estar presentes también en el puente.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilino, carbazilo, 4aH-carbazilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, benzoxantínilo, benzoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolilo, quinolilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, tienoxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Se incluyen también compuestos de anillo fusionado y espiró.

El término “hidrocarbilo” o sus hipónimos (tales como alquilo, alquenilo, alquinilo y fenilo, etc.) por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se afirme otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturado, monoinsaturado o polinsaturado, y puede estar monosustituido, disustituido o multisustituido, ser monovalente (p. ej. metilo), divalente (p. ej. metileno) o multivalente (p. ej., metenilo), puede incluir radicales divalentes o multivalentes y tiene el número designado de átomos de carbono (p. ej., significando C₁-C₁₀ de 1 a 10 átomos de carbono). “Hidrocarbilo” incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, y el hidrocarbilo alifático incluye los lineales y cíclicos, incluyendo específicamente pero sin limitación, alquilo, alquenilo y alquinilo, y el hidrocarbilo aromático incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros, por ejemplo benceno y naftaleno, etc. En algunas realizaciones, el término “alquilo” significa un radical de cadena lineal o ramificada, o combinaciones de los mismos, que puede estar totalmente saturado, monoinsaturado o polinsaturado y puede incluir radicales divalentes y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos o isómeros de radicales tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Es un grupo alquilo insaturado aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero

sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos superiores e isómeros.

El término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se afirme otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada o cíclico estable, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número afirmado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada estable, o combinación de los mismos, consistente en el número afirmado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, los heteroátomos se seleccionan del grupo consistente en B, O, N y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos B, O, N y S pueden disponerse en cualquier posición interna del grupo heterohidrocarbilo (excepto la posición en que el grupo hidrocarbilo está enlazada con el resto de la molécula). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ y $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquilitio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional y hacen referencia a aquellos grupos alquilo enlazados con el resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

Los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o "ciclohidrocarbilheteroílo" o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, arilheteroílo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilheteroílo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilheteroílo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo y cicloalquinilheteroílo, etc.), por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se afirme otra cosa, versiones cíclicas de "hidrocarbilo," "heterohidrocarbilo" o "hidrocarbilheteroílo", respectivamente. Adicionalmente, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (tal como heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en que el heterociclo está enlazado con el resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de restos heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuranindol-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

El término "arilo" significa, a menos que se afirme otra cosa, un sustituyente aromático polinsaturado que puede estar monosustituido, disustituido o polisustituido, y puede ser un anillo simple o múltiples anillos (preferiblemente 1 a 3 anillos), que pueden estar fusionados entre sí o ligados covalentemente. El término "heteroarilo" hace referencia a arilo (o anillo) que contiene de 1 a 4 heteroátomos. En una realización ejemplar, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede enlazarse con el resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes de cualquiera de los sistemas de anillo de arilo y heteroarilo anteriormente descritos se seleccionan de los sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (p. ej., ariloxi, ariltio, arilalquilo) incluye tanto anillos arilo como heteroarilo como se definen anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en que un grupo arilo se enlaza con un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluyendo aquellos grupos alquilo en que un átomo de carbono (p. ej. un grupo metileno) se ha reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno, p.ej. fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares.

El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución (tal como una reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato, cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico tales como mesilato, tosilato, brosilato, p-toluenosulfonato y similares y grupos aciloxi tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

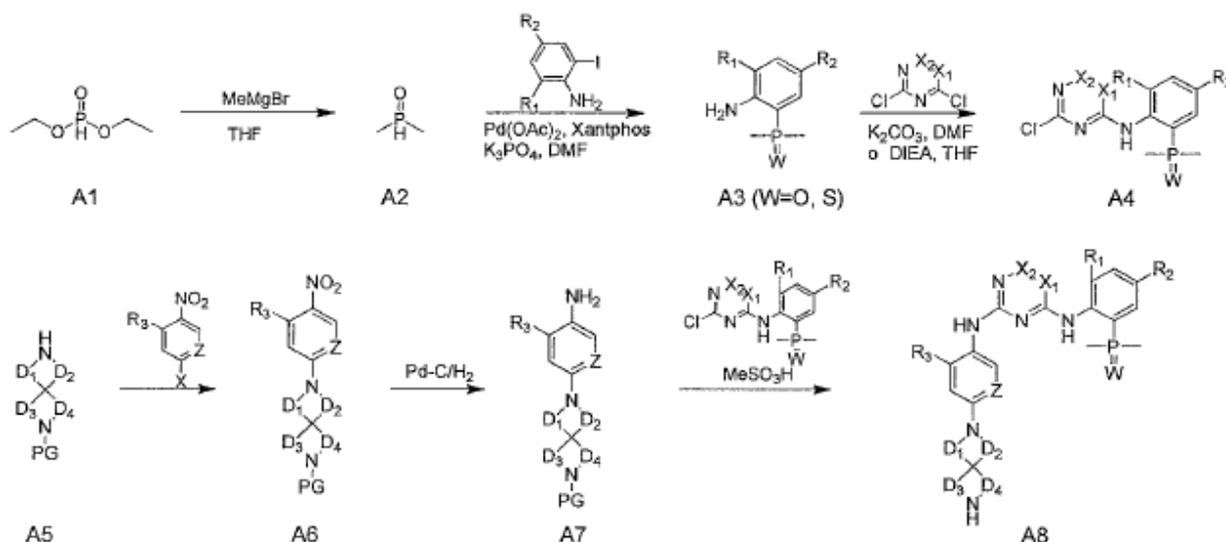
La expresión "grupo protector" incluye, pero sin limitación, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de tiol". La expresión "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanoílo tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo tales como

metilo, etilo y *terc*-butilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanóilo tales como acetilo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhdrido, DPM); grupos sililo tales como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butildimetilsililo (TBS) y similares.

Procesos para preparar fórmulas generales:

- 5 En algunas realizaciones, algunos de los compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse según el proceso del Esquema A, en el que T₁ representa N y T₂ representa NH.

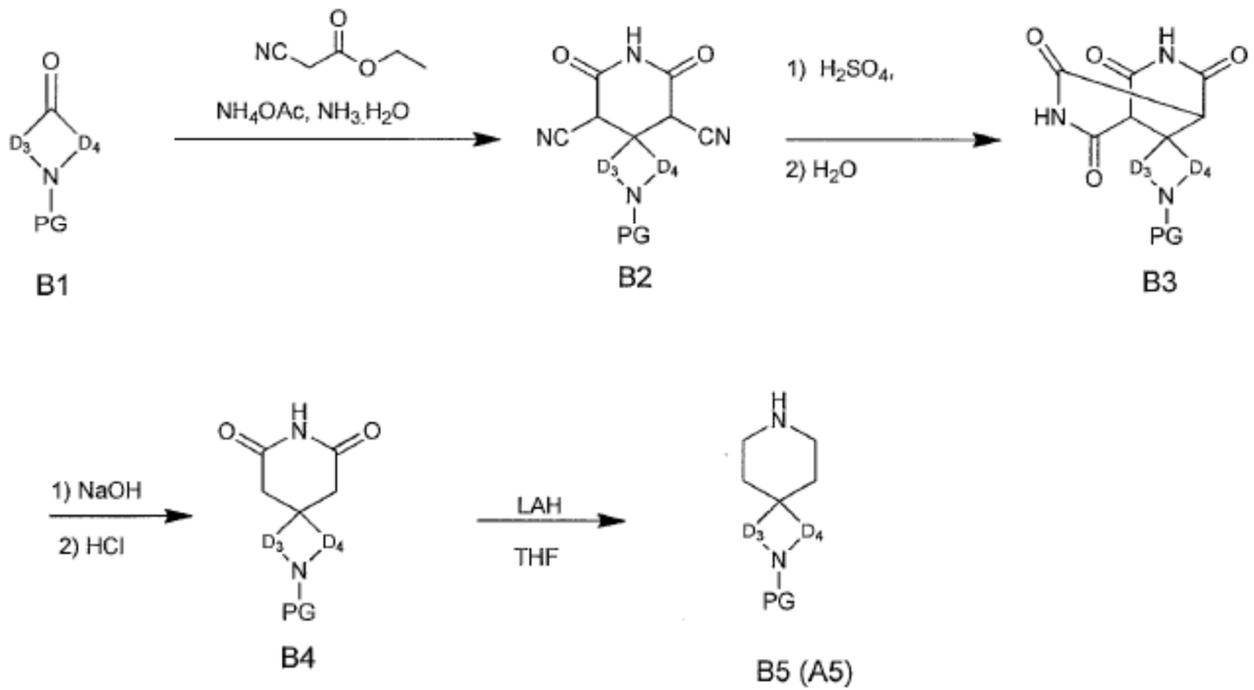
Esquema A



en el que PG es un grupo protector de amino, seleccionado preferiblemente de BOC, Bn y Cbz.

- 10 El éster de ácido fosfónico (A1) reacciona con reactivo de Grignard, tal como bromuro de metilmagnesio, en THF o éter, dando la oxidación de óxido de fósforo (A2). La reacción de acoplamiento es bajo catálisis de paladio en un disolvente tal como DMF y la presencia de álcali, tal como carbonato de potasio, dando óxidos de arilfósforo A3. A3 se convierte en un compuesto de fósforo y azufre bajo la acción de reactivo de Lawson. El óxido o sulfuro de arilfósforo reacciona con derivados de dicloropirimidina u otros compuestos dicloroheterocíclicos dando el compuesto A4, que puede acoplarse con la arilamina A7 en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de ácido metanosulfónico y con *terc*-butanol como disolvente, dando el compuesto A8 de la presente invención, o A8 puede reaccionar adicionalmente, tal como llevando a cabo una aminación reductiva, dando el compuesto representado por la fórmula (I). El compuesto espiroamina A5 puede adquirirse de suministradores químicos, tales como Aldrich Chemical, o puede prepararse según el Esquema B. El compuesto espiroamino A5 experimenta una reacción de sustitución en un disolvente (tal como DMF) dando el compuesto A6, que se reduce adicionalmente mediante la adición de hidrógeno dando arilamina A7.
- 15
- 20

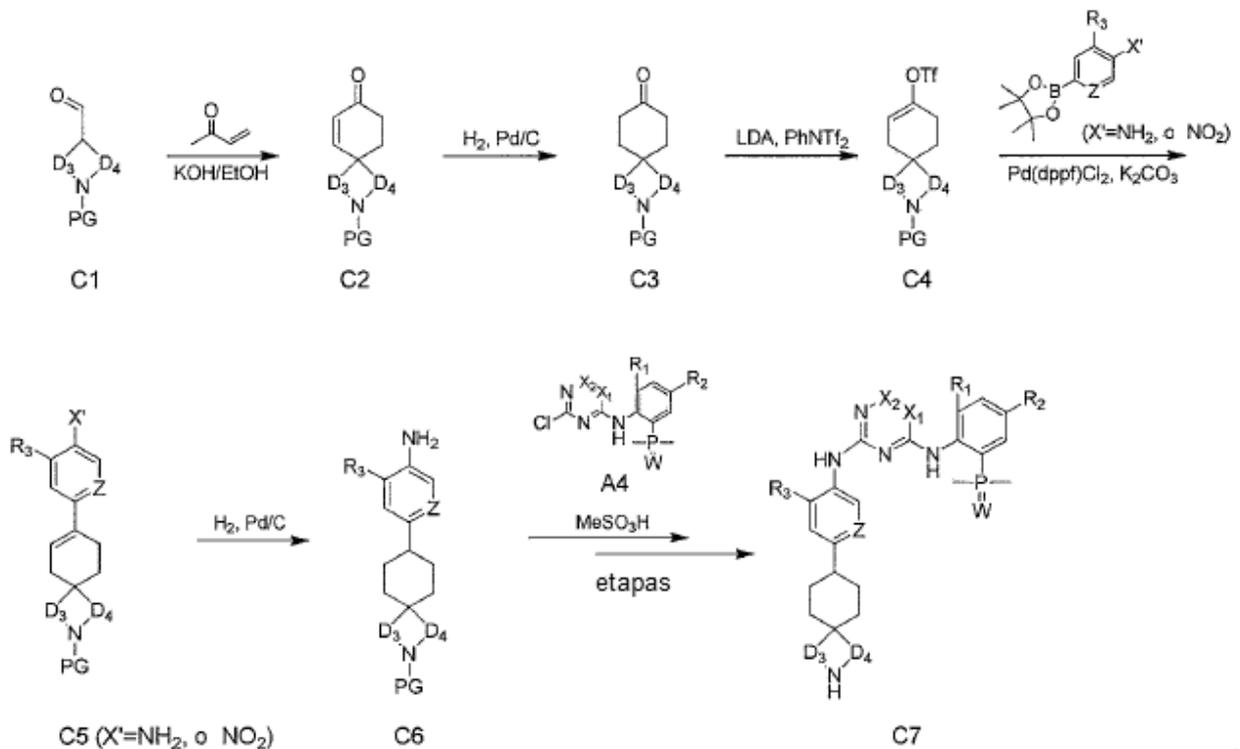
Esquema B



El Esquema B es un proceso general para preparar el compuesto de espiroamina B5 (A5), la cetona B1 reacciona con cianoacetato dando el compuesto espiro B2, seguido de hidrólisis para obtener B3 y B4, B5 se obtiene reduciendo B4 con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio. A6 puede obtenerse acoplado B5 con el cloruro de arilo A4 en el Esquema A.

5

Esquema C



El Esquema C es un proceso general para preparar el compuesto representado por la fórmula (I), en que T₁ es CH. El compuesto de aldehído C1 y metilvinilcetona reaccionan en presencia de un álcali tal como KOH dando la cetona C2,

10

que se hidrogena dando C3, seguido de reacción con trifluoromesilato dando C4; y acoplamiento entonces con ácido aminoarilbórico o nitrobórico aromático obteniendo C5, que se reduce dando el compuesto C6; y acoplamiento entonces con el compuesto A4 dando el compuesto C7 de la presente invención, que puede experimentar adicionalmente una reacción, tal como aminación reductiva, dando el compuesto representado por la fórmula (I).

5 La presente invención se describe adicionalmente por las realizaciones siguientes. Las realizaciones se dan a continuación solo con fines de ilustración, en lugar de limitando el alcance de la invención a las mismas. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante muchos procesos conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Las realizaciones de la presente invención pueden prepararse según los procesos descritos a continuación y procesos conocidos en el campo de la síntesis orgánica o procesos mejorados de los mismos. Las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, los siguientes procesos.

10 Todos los disolventes usados en la presente memoria están comercialmente disponibles y pueden usarse sin purificación adicional. Las reacciones se ejecutan típicamente en disolventes anhidros bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Los datos de RMN de protón se registran en un espectrómetro Bruker Avance III 400 (400 MHz) y los desplazamientos químicos se registran por (ppm) de tetrametilsilano campo abajo. Los espectros de masas se determinan en Agilent 1200 serie plus 6110 (y 1956A). La LC/MS, o MS Shimadzu incluye un DAD: SPD-M20A (LC) y detector Shimadzu Micromass 2020. El espectrómetro de masas está equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) accionada en modo positivo o negativo.

15 Se usan las siguientes abreviaturas en la presente memoria: ac. representa acuoso; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; Cbz representa benciloxicarbonilo, un grupo protector de amina; Boc representa *tert*-butilcarbonilo, un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaBH(OAc)₃ representa triacetoxiborohidruro de sodio; t.a. representa temperatura ambiente; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de *di-tert*-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; Pd(dppf)Cl₂ representa [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II); POCl₃ representa oxiclorigenato de fósforo; NaH representa hidruro de sodio; LAH representa hidruro de litio y aluminio; Pd(OAc)₂ representa diacetato de paladio (II); Pd₂(dba)₃ representa tris[dibencilidenacetona]dipaladio; Pd(PPh₃)₄ representa tetraakis(trifenilfosfina)paladio; Et₃SiH representa trietilsilano; PPh₃ representa trifenilfosfina; Xantphos representa 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno; MeSO₃H representa ácido metanosulfónico; Xphos representa 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo; Lawesson representa 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano; NBS representa *N*-bromosuccinimida; *t*-BuOK representa *tert*-butóxido de potasio.

20 Los compuestos se nombraron manualmente o usando ChemDraw®, o usando el nombre de catálogo de vendedores si está comercialmente disponible.

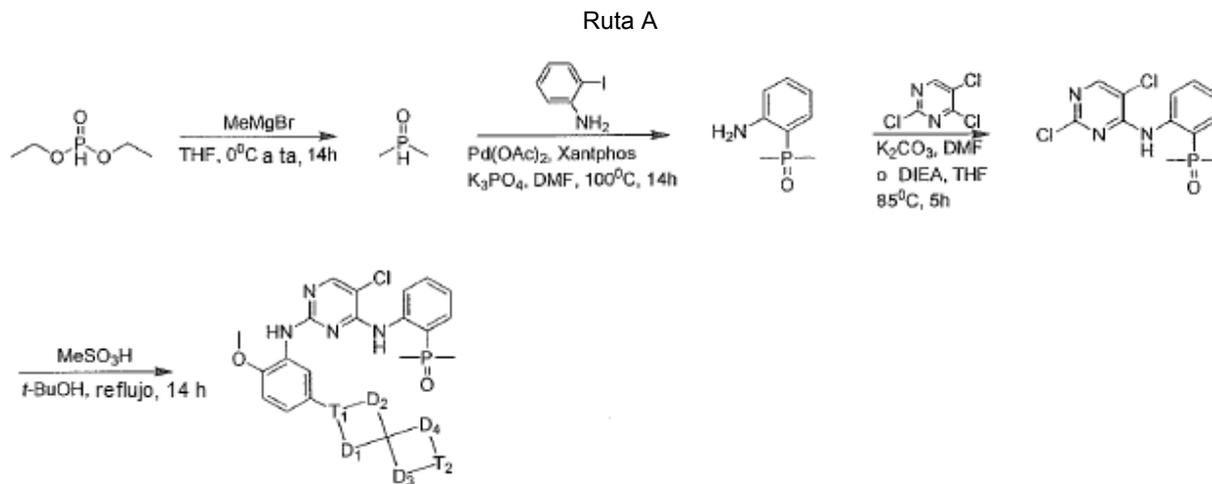
25 Se efectuaron los análisis de HPLC en un sistema Shimadzu LC20AB equipado con un automuestreador Shimadzu SIL-20A y un detector Shimadzu DAD: SPD-M20A, se usó una Xtimate C18, 3 µm de relleno, 2,1 x 300 mm. El método 0-60AB_6 min comprendía emplear una elución de gradiente lineal, partiendo de 100 % de A (A es TFA al 0,0675 % en agua) y acabando con 60 % de B (B es TFA al 0,0625 % en MeCN) durante 4,2 min y eluyendo entonces con 60 % de B durante 1,0 min. Se reequilibró entonces la columna durante 0,8 min a 100:0 con un tiempo de ejecución total de 6 min. El método 10-80AB_6 min comprendía emplear una elución de gradiente lineal, partiendo de 90 % de A (A es TFA al 0,0675 % en agua) y acabando con 80 % de B (B es TFA al 0,0625 % en MeCN) durante 4,2 min y eluyendo entonces con 80 % de B durante 1,0 min. Se reequilibró la columna durante 0,8 min a 90:10 con un tiempo de ejecución total de 6 min. La temperatura de la columna era de 50 °C con un caudal de 0,8 ml/min. El detector de fila de diodos barría de 200-400 nm.

35 Se efectuó la cromatografía de capa fina (TLC) en gel de sílice GF254 suministrado por el grupo Sanpont y se usó típicamente UV para visualizar los puntos. Se emplearon también procesos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, se reveló la placa de TLC con yodo (preparado añadiendo aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice y mezclado concienzudo), vainillina (preparada disolviendo aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de H₂SO₄ al 10 %), ninhidrina (disponible comercialmente en Aldrich), o reactivo de visualización especial (preparado por mezclado concienzudo de (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5 g de (NH₄)₂Ce (IV)(NO₃)₆, 450 ml de H₂O y 50 ml de H₂SO₄ concentrado) para visualizar el compuesto. Se efectuó la cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice de 40-63 µm (malla 230-400) suministrado por Silicycle siguiendo técnicas análogas a las divulgadas en Still, W. C.; Kahn, M. y Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925. El disolvente típico usado para cromatografía ultrarrápida o cromatografía en capa fina era una mezcla de diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexano/acetato de etilo.

45 Se efectuó la cromatografía preparativa en un sistema Gilson-281 Prep LC 322 usando un detector Gilson UV/VIS-156. La columna usada era Agella Venusil ASB Prep C18, 5 µm, 150 x 21,2 mm o Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150 x 30 mm; Boston Symmetrix C18, 5 µm, 150 x 30 mm o Phenomenex Synergi C18, 4 µm, 150 x 30 mm. Se usó un gradiente inferior de acetonitrilo/agua que comprende 0,05 % de HCl, 0,25 % de HCOOH o 0,5 % de NH₃·H₂O en agua para eluir el compuesto a un caudal de aproximadamente 25 ml/min y el tiempo de ejecución total fue de más de 8-15 min.

Descripción detallada de la invención

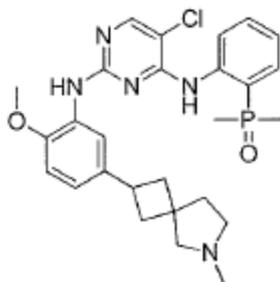
Para describir la presente invención con más detalle, se ilustran los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.



5

Ejemplo 1

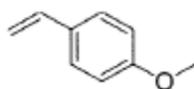
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 1

10

Ejemplo 1A

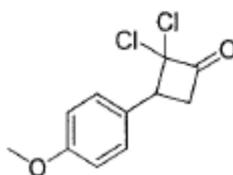


Se calentó a 110 °C la mezcla de 1-bromo-4-metoxibenceno (8,15 g, 43,6 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (7,08 g, 52,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,6 g, 2,20 mmol) y carbonato de cesio (28,7 g, 88,1 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y agua (25 ml) y se agitó durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó, se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado dando producto bruto y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (PE) dando el compuesto del título (aceite amarillo, 3,45 g, rendimiento 59 %).

15

Ejemplo 1B

2,2-Dicloro-3-(4-metoxifenil)ciclobutanona



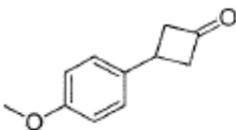
20

Se calentó a reflujo la mezcla de Ejemplo 1A (3,45 g, 9,33 mmol) y reactivo de cobre-cinc (3,18 g, 64,3 mmol) en THF

anhidro (25,0 ml) y se añadieron entonces secuencialmente oxiclورو de fósforo (7,78 g, 50,7 mmol) y una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (8,75 g, 48,1 mmol) en THF anhidro (25,0 ml). Después de 1 hora, se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a reflujo. La TLC (PE) mostró que la reacción se completó, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío dando un compuesto de aceite marrón (6,0 g, producto bruto), que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 1C

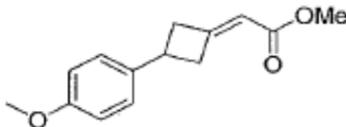
3-(4-Metoxifenil)ciclobutanona



Se añadió con agitación una solución del Ejemplo 1B (6,0 g, 24,6 mmol) en HOAc (25,0 ml) a una mezcla de cinc en polvo (6,4 g, 98,4 mmol) en HOAc (25,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por pre-HPLC dando un compuesto en forma de un aceite amarillo claro (1,02 g, rendimiento 24 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,23 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 2 H), 6,91 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70-3,55 (m, 1 H), 3,54-3,40 (m, 2 H), 3,70-3,55 (m, 2 H).

Ejemplo 1D

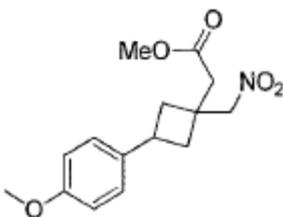
2-(3-(4-Metoxifenil)ciclobutiliden)acetato de metilo



Se añadió a 0 °C 2-(dietoxifosforil)etilacetato de metilo (1,46 g, 6,96 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (278 mg, 6,96 mmol, 60 %) en THF anhidro (20,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 0 °C. Se añadió entonces gota a gota una solución del Ejemplo 1C (1,02 g, 5,80 mmol) en THF anhidro (10 ml) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción a 23 °C y se agitó durante 16 h a 23 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que la reacción se completó. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió lentamente H₂O (20 ml) para inactivar la reacción y se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica respectivamente con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:acetato de etilo= 10:1) dando el compuesto del título (0,99 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 5,80-5,68 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,58-3,48 (m, 2 H), 3,33-3,16 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1H).

Ejemplo 1E

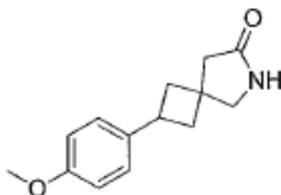
2-(3-(4-Metoxifenil)-1-(nitrometil)ciclobutil)acetato de metilo



Se añadieron nitrometano (521 mg, 8,54 mmol) y TBAF (1,67 g, 6,41 mmol) a una mezcla del Ejemplo 1D (0,99 g, 4,27 mmol) en THF anhidro (25,0 ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a 18 °C, se concentró la mezcla hasta sequedad dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:acetato de etilo= 9:1) dando el compuesto del título (1,15 g, rendimiento 92 %) en forma de un aceite amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,18-7,08 (m, 2 H), 6,94-6,88 (m, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,71 (s, 1,5 H), 3,65-3,47 (m, 1 H), 2,90 (s, 1 H), 2,75 (s, 1 H), 2,65-2,57 (m, 1 H), 2,52-2,44 (m, 1 H), 2,32-2,26 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 1 H).

Ejemplo 1F

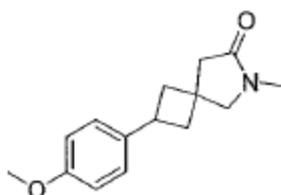
2-(4-Metoxifenil)-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



5 A 18 °C y bajo atmósfera de gas nitrógeno, se añadió Ni Raney (0,20 g) a una mezcla del Ejemplo 1E (1,15 g, 3,92 mmol) en metanol (15,0 ml). Después de calentar a 50 °C, se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas bajo atmósfera de gas hidrógeno (presión: 345 kPa). La LCMS mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto del título (0,77 g, producto bruto) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 232,2 [M+1].

Ejemplo 1G

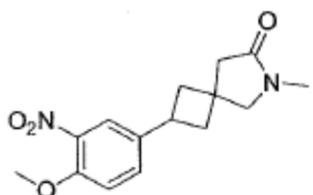
2-(4-Metoxifenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



10 A 0 °C, se añadió Ejemplo 1F (230 mg, 1,0 mmol) a una mezcla de NaH (60 mg, 1,5 mmol, 60 %) en DMF anhidra (5,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C. Se añadió entonces gota a gota MeI (213 mg, 1,5 mmol, disuelto en 5 ml de TNF anhidro) a la mezcla anterior. Se calentó la mezcla a 16 °C y se agitó durante 16 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó, se inactivó la reacción con H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la capa orgánica con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad dando el compuesto del título (0,24 g, producto bruto) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 246,3 [M+1].

Ejemplo 1H

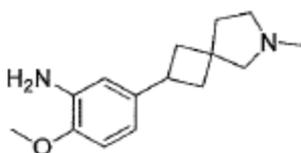
2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



20 Se enfrió a 0 °C una solución del Ejemplo 1G (240 mg, 1,0 mmol) en anhídrido acético (5,0 ml), se añadió lentamente ácido nítrico concentrado (1,0 ml) a la mezcla de reacción y se calentó entonces la mezcla de reacción a 18 °C y se agitó durante 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto del título (202 mg, bruto) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 291,2 [M+1].

Ejemplo 1I

2-Metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina



30 A 0° C, se añadió LAH (106 mg, 2,80 mmol) a una solución del Ejemplo 1H (202 mg, 0,70 mmol) en THF (10,0 ml); se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió gota a gota acetato de etilo (20,0 ml) para inactivar la reacción, seguido

de adición de H₂O (2,0 ml); se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto del título (120 mg, producto bruto) en forma de un aceite marrón. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 247,2 [M+1].

Ejemplo 1J

Óxido de dimetilfosfina



5

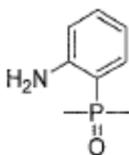
Se enfrió a 0 °C una solución de MeMgBr (1,30 mol, 434,46 ml) en THF (800 ml) bajo N₂, se añadió gota a gota fosfato de dietilo (60,0 g, 434,46 mmol, disuelto en 40 ml de THF) a la mezcla de reacción durante 2 horas y se mantuvo la temperatura interna por debajo de 0° C. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a 20 °C y se agitó durante 14 horas. Se añadió una solución de carbonato de potasio (177 g, disuelto en 250 ml de H₂O) para inactivar la reacción. Precipitó un sólido blanco, se filtró, se lavó la torta con etanol (100 ml), se concentró el filtrado y se filtró el sólido precipitado durante la concentración. Se añadió tolueno (200 ml) al filtrado y se concentró hasta sequedad para retirar el H₂O, obteniendo así el compuesto del título (30,11 g, 385,78 mmol, rendimiento 88,79 %) en forma de un aceite incoloro espeso. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,74-7,67 (m, 0,5 H), 6,57-6,52 (m, 0,5 H), 1,56 (d, J= 3,6 Hz, 3 H), 1,53 (d, J= 3,6 Hz, 3 H).

10

15

Ejemplo 1K

Óxido de (2-aminofenil)dimetilfosfina



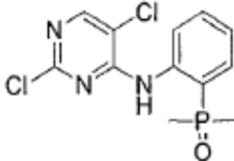
Se añadieron 2-yodoanilina (12,50 g, 57,07 mmol), Ejemplo 1J (5,35 g, 68,49 mmol), K₃PO₄ (14,54 g, 68,49 mmol), Xantphos (660,44 mg, 1,14 mmol) y acetato de paladio (256,26 mg, 1,14 mmol) a DMF (80 ml), se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante 16 horas bajo N₂. La LCMS (DCM:metanol= 10:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla y se concentró, se diluyó el residuo con HCl ac (1 N, 80 ml), seguido de ajuste del pH a 2 y se filtró la mezcla resultante. Se extrajo el filtrado con DCM (100 ml x2), se separó la fase acuosa, se ajustó el pH a aproximadamente 9 con Na₂HCO₃ ac. y se extrajo entonces con DCM (200 ml x2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por recristalización (PE:acetato de etilo= 5:1) dando el compuesto del título (6,00 g, 35,47 mmol, rendimiento 62,15 %) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,20 (t, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J= 13,6, 7,6 Hz, 1 H), 6,69-6,58 (m, 2 H), 5,35 (s a, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H). LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 170,1 [M+1].

20

25

Ejemplo 1L

Óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



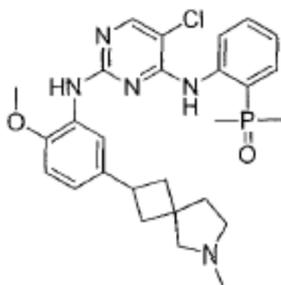
30

A 16 °C, se añadió DIPEA (3,82 g, 29,6 mmol) a una mezcla del Ejemplo 1K (2,50 g, 14,8 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (2,85 g, 15,5 mmol) en DMF (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se recristalizó el producto bruto en etanol dando el compuesto del título (3,20 g, 10,1 mmol, rendimiento 68,4 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,50 (dd, J= 8,0, 4,0 Hz, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 315,9 [M+1].

35

Ejemplo 1M

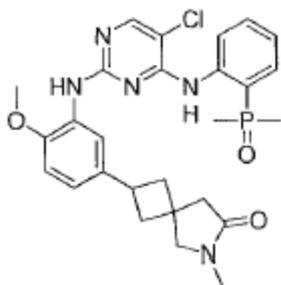
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5 Se añadió MeSO_3H (141 mg, 1,47 mmol) a una mezcla del Ejemplo 1I (120 mg, 0,49 mmol) y el Ejemplo 1L (154 mg, 0,49 mmol) en *tert*-butanol (5,0 ml); se calentó la mezcla de reacción a 90 °C y se agitó durante 12 horas bajo N_2 . La LCMS mostró que la reacción se completó, se concentró la mezcla a vacío dando el producto bruto, que se purificó por pre-HPLC dando el compuesto del título (52,2 mg, rendimiento 20 %) en forma de un aceite marrón. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ , 8,45 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,35-3,32 (m, 1,5H), 3,28-3,22 (m, 1,5H), 2,96 (s, 1,5H), 2,88 (s, 1,5H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 526,2 [M+1].

10 Ejemplo 2 (ejemplo de referencia no parte de la invención)

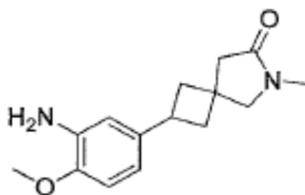
2-(3-((5-Cloro-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



Compuesto 2

Ejemplo 2A

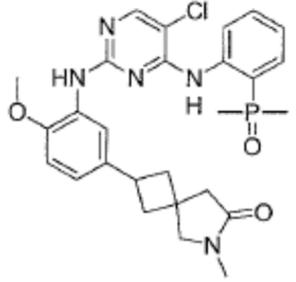
15 2-(3-Amino-4-metoxifenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



20 Bajo atmósfera de gas Ar, se añadió Pd/C (150 mg) a una solución del Ejemplo 1H (701 mg, 2,42 mmol) en MeOH (5,0 ml); se hizo reaccionar la mezcla bajo H_2 (presión: 103 KPa) durante 16 h a 22 °C. La LC/MS mostró que la reacción se completó, se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita. Se concentró el filtrado a vacío dando así el compuesto del título (596 mg, producto bruto) en forma de sólido blanco. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 261,2 [M+1].

Ejemplo 2B

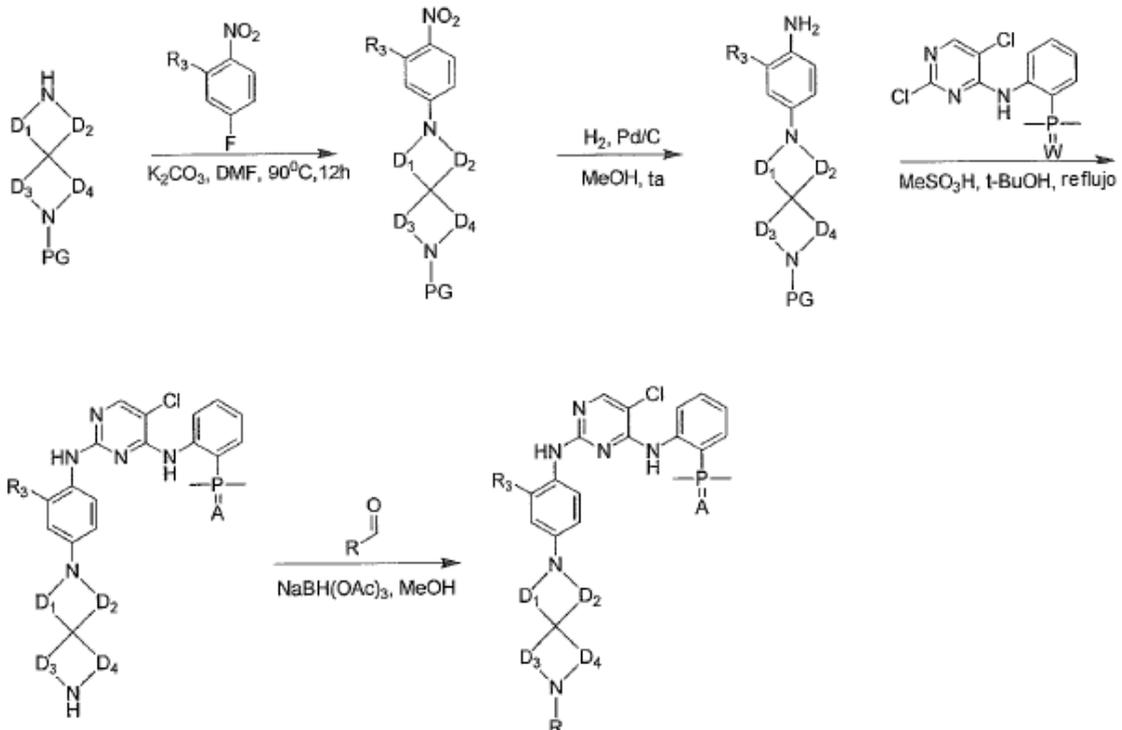
2-(3-((5-Cloro-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona



El proceso para este Ejemplo es el mismo que para el Ejemplo 1M. Se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-(3-amino-4-metoxifenil)-6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 32 %). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 540,1 [M+1].

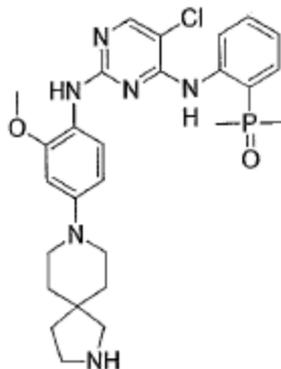
5

Ruta B



Ejemplo 3

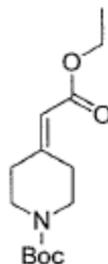
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 3

10

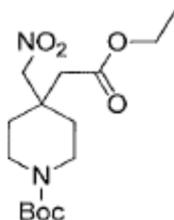
Ejemplo 3A

4-(2-Etoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A 0° C, se añadió NaH (1,2 g, 30,1 mmol, 60 %) en porciones lentamente a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (6,18 g, 27,6 mmol) en THF anhidro (100 ml), se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C y se añadió entonces lentamente 4-oxopiperidin-1-formiato de *tert*-butilo (5 g, 25,1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a 0 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que la reacción se completó. Se inactivó la reacción con H₂O (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml), se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad dando el compuesto del título (4,95 g, rendimiento 73 %) en forma de un sólido blanco.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 5,73 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 4H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,31-2,28 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,28-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 3B

4-(2-Etoxi-2-oxoetil)-4-(nitrometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 A 30 °C, se añadieron DBU (5,62 g, 37,0 mmol) y nitrometano (2,3 g, 37 mmol) a una mezcla de reacción del Ejemplo 3A (5 g, 18,6 mmol) en MeCN (100 ml), se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 12 horas. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción para retirar el disolvente; se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con H₂O (30 ml), NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml); se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando un aceite marrón,

20 que se purificó por cromatografía en columna (PE:acetato de etilo= 10:1, 8:1) dando el compuesto del título (3,2 g, rendimiento 52,4 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 4,76 (s, 2H), 4,24-4,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,68-1,63 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 353,1 [M+Na⁺].

Ejemplo 3C

25 3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se agitó una solución del Ejemplo 3B (1,5 g, 4,54 mmol) en metanol (50 ml) durante 10 minutos bajo atmósfera de Ar y se añadió Ni Raney Ni (150 mg, 10 %). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se agitó durante 12 horas bajo H₂ (presión: 345 kPa). La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró dando el compuesto del título (920 mg, rendimiento 80 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 509,4 [2M+1].

Ejemplo 3D

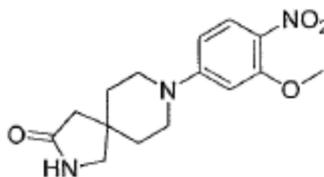
2,8-Diazaespiro[4.5]decan-3-ona



5 Se agitó una mezcla del Ejemplo 3C (920 mg, 3,62 mmol) en DCM/TFA (5 ml/5 ml) durante 12 horas a 30 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 1:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción a vacío obteniendo el producto bruto, se disolvió el producto bruto en H₂O (30 ml), se ajustó el pH a 10 con una solución de hidróxido de sodio (1 N) y se extrajo la mezcla con DCM (15 mlx4). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, dando el compuesto del título (550 mg, rendimiento 98 %) en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 3E

10 8-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona

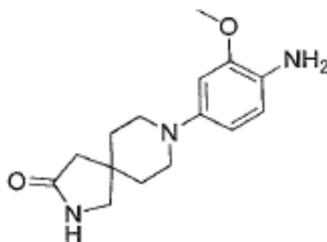


15 Se añadieron carbonato de potasio (1,5 g, 10,71 mmol) y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (855mg, 5,0 mmol) a una solución del Ejemplo 3D (550 mg, 3,57 mmol) en DMF (15 ml); se calentó la mezcla de reacción a 90 °C y se agitó durante 12 horas. La TLC (DCM:metanol= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml), se lavó secuencialmente con H₂O (20 ml), NaHCO₃ sat. (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un aceite marrón, y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (DCM:metanol= 20:1) dando el compuesto del título (1,02 g, rendimiento 95 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ, 7,89 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,60 (dd, J= 2,4 Hz, 9,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,64-1,61 (t, J = 5,6 Hz, 4H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 306,3 [M+1].

20

Ejemplo 3F

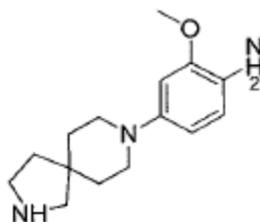
8-(4-Amino-3-metoxifenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona



25 A 30 °C, se añadieron polvo ferroso (367 mg, 6,56 mmol) y NH₄Cl (260 mg, 4,92 mmol) a una mezcla del Ejemplo 3E (500 mg, 1,64 mmol) en EtOH (10 ml) y H₂O (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 5 horas. La TLC (DCM:metanol= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto del título (450 mg, rendimiento 99 %) en forma de un aceite negro.

Ejemplo 3G

2-Metoxi-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)anilina

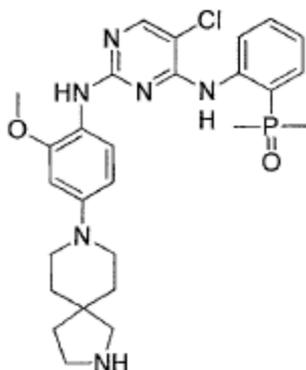


5

Se agitó una solución del Ejemplo 3F (400 mg, 1,45 mmol) en THF anhidro (10 ml) durante 0,5 horas a 0 °C y se añadió LiAlH₄ (58 mg, 1,53 mmol) en porciones a la mezcla anterior. Después de la adición, se calentó la mezcla a 80 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas. La TLC (DCM:metanol= 6:1) mostró que la reacción se completó. Se inactivó la mezcla de reacción con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 mlx3), se separó la capa orgánica, se secó y se concentró dando el producto bruto en forma de un aceite negro, y se purificó el producto bruto por pre-HPLC dando el compuesto del título (80 mg, rendimiento 20 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 3H

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



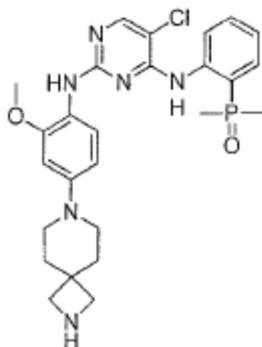
10

Se preparó este Ejemplo según el proceso descrito en el Ejemplo 1 M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)anilina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 20 %). LCMS (ESI)(5-95AB): m/z: 541,1 [M+1] .

Ejemplo 4

15

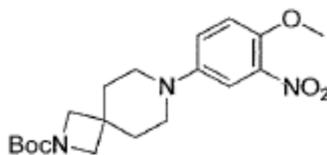
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 4

Ejemplo 4A

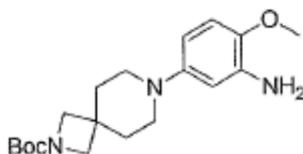
7-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



5 Se calentó a 90 °C una mezcla de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,44 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (113 mg, 0,66 mmol) y carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmol) en DMSO (3 ml) y se agitó durante 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó, se añadió a la mezcla de reacción H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (25 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto por pre-TLC (PE:acetato de etilo=1:1) dando el compuesto del título (150 mg, rendimiento 90 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 378,1 [M+1].

Ejemplo 4B

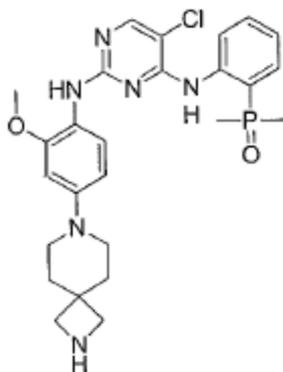
10 7-(3-Amino-4-metoxifenil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



15 Se preparó este Ejemplo según el proceso descrito en el Ejemplo 3F, se reemplazó 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona por 7-(4-metoxi-3-nitrofenil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite verde (producto bruto) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 348,2 [M+1].

Ejemplo 4C

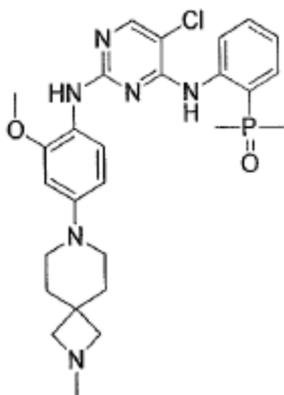
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



20 Se preparó este Ejemplo según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 7-(3-amino-4-metoxifenil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 16 %). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 527,1 [M+1].

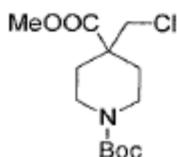
Ejemplo 5

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 5

Ejemplo 5A

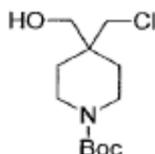
4-(Clorometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo

5

Bajo atmósfera de N₂ a -78 °C, se añadió gota a gota LDA (2 M, 18,91 ml) a una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo (4,60 g, 18,91 mmol, 1,00 eq.) en THF (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla durante 2 horas a -78 °C bajo atmósfera de N₂. A -78 °C, se añadió gota a gota cloroyodometano (10 g, 56,72 mmol) a través de una jeringa a la mezcla de reacción, se calentó lentamente entonces la solución resultante a 20 °C y se agitó durante 12 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl ac. y se añadieron acetato de etilo y H₂O a la mezcla. Se separó la capa orgánica y se concentró, se purificó el producto bruto por HPLC (PE:acetato de etilo= 100:1 a 25:1) dando el compuesto del título (2,39 g, 8,19 mmol, rendimiento 43,32 %) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,86 (s a, 2 H) 3,76 (s, 3 H), 3,59 (s a, 2 H), 3,00 (s a, 2 H), 2,16 (d, J= 13,2 Hz, 2 H) 1,45 (m, 9 H).

10

Ejemplo 5B

4-(Clorometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

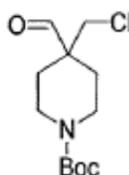
20

Se enfrió a 0 °C una solución del Ejemplo 5A (14,4 g, 49,35 mmol) en THF anhidro (150 ml), se añadió LAH (2,25 g, 59,22 mmol) en porciones a la solución y se agitó la solución durante 25 minutos a 0 °C. La TLC mostró que la reacción se completó, se inactivó la mezcla con H₂O (2,25 ml) a 0-10 °C, se añadió entonces solución de hidróxido de sodio (1 N, 2,25 ml) y se filtró la mezcla; se lavó la torta con acetato de etilo (30 mlx2), se lavó el filtrado con H₂O (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (9,79 g, 37,12 mmol, 75,21 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,69-3,56 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 9H).

Ejemplo 5C

4-(Clorometil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



5 A -65 °C, se añadió dimetilsulfóxido (6,57 g, 84,15 mmol) en DCM (20 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (5,34 g, 42,07 mmol) en DCM (90 ml). Se añadió entonces gota a gota el Ejemplo 5B (9,79 g, 37,12 mmol) en DCM (20 ml) a la mezcla anterior y se mantuvo la temperatura interna por debajo de -60 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a -65 °C a -60 °C. A -60 °C, se añadió trietilamina (18,77 g, 185,49 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a ta (20 °C) y se inactivó con Na₂HCO₃ ac. sat. (50 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (DCM:metanol= 50:1 a 10:1), dando el compuesto del título (10,50 g, producto bruto) en forma de un aceite amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,59 (s, 1H), 3,92-3,67 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,10 (t, *J*= 10,4 Hz, 2H), 2,08 (dt, *J*=13,6, 4,0 Hz, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 5D

2-Metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

15 A 15 °C, se añadió cianoborohidruro de sodio (14,50 g, 230,7 mmol) a una mezcla del Ejemplo 5C (10,50 g, 40,12 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (10,51 g, 155,65 mmol) en metanol (100 ml) y se agitó entonces la mezcla durante 16 horas a 100 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla hasta sequedad, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (100 ml), se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (DCM:metanol= 100:1 a 10:1) dando el compuesto del título (4,20 g, 17,48 mmol, 43,56 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,97 (s a, 4H), 3,42-3,36 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 5E

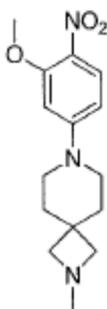
2-Metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



25 A 15 °C, se agitó una solución del Ejemplo 5D (4,20 g, 17,48 mmol) en HCl/metanol (30 ml) durante 0,5 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla dando el compuesto del título (362 g, hidrocloreuro) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 4,24 (d, *J*= 15,6 Hz, 2H), 4,00 (d, *J*= 15,2 Hz, 2H), 3,29-3,15 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,32-2,07 (m, 4H).

Ejemplo 5F

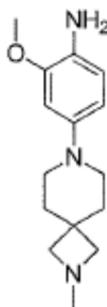
7-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo por 2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 92 %. LCME (ESI) (10-80CD): m/z : 292,2 [M+1].

5 Ejemplo 5G

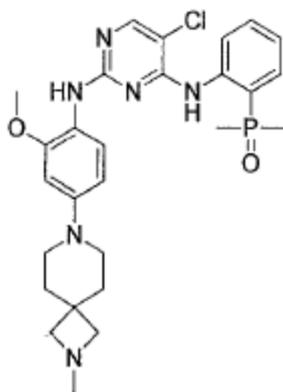
2-Metoxi-4-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)anilina



A 15 °C, se añadió cinc en polvo (2,00 g, 30,59 mmol) a una mezcla del Ejemplo 5F (1,20 g, 4,12 mmol), NH₄Cl (1,40 g, 26,17 mmol) en metanol (20 ml) y DCM (2 ml) y se agitó entonces la mezcla de reacción durante 10 minutos a 35 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo resultante en solución saturada de carbonato de potasio (20 ml) y se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (DCM:metanol=20:1, 20 mlx2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron dando el compuesto del título (920 mg, 3,52 mmol, 85,44 % de rendimiento) en forma de un aceite verde oscuro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 4H).

Ejemplo 5H

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

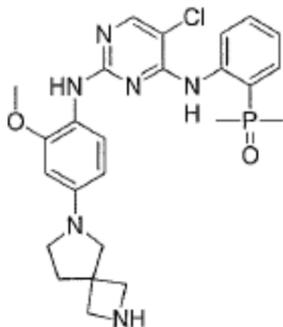


Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)anilina dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 23 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,22 (s, 2H), 7,87-7,61 (m, 3H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,99 (s,

3H), 3,74-3,49 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,51-2,30 (m, 4H), 1,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 6H); LCMS (ESI) (0-60AB): m/z : 541,2 [M+1].

Ejemplo 6

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

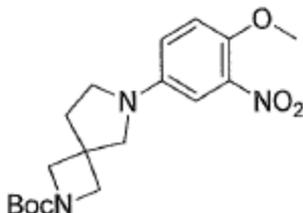


5

Compuesto 6

Ejemplo 6A

6-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

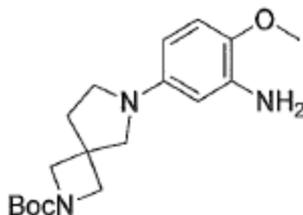


10

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo por 2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 92 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z : 364,1 [M+1].

Ejemplo 6B

6-(3-Amino-4-metoxifenil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo



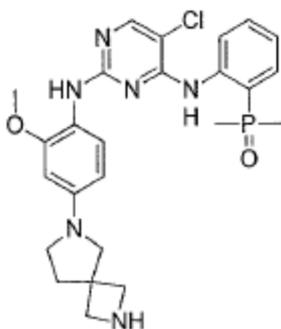
15

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 3F, se reemplazó 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona por 6-(4-metoxi-3-nitrofenil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite verde (producto bruto). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z : 334,2 [M+1].

Ejemplo 6C

20

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

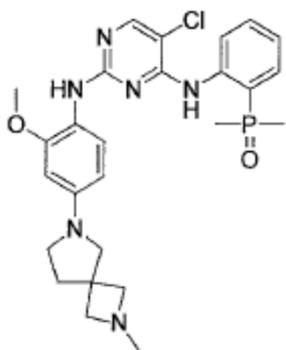


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 6-(3-amino-4-metoxifenil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 19 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 513,0 [M+1].

Ejemplo 7

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenilo)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 7

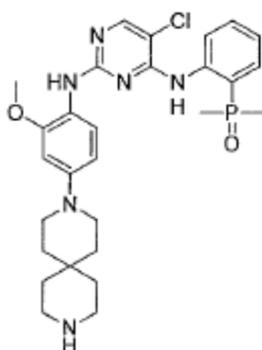
10

Se añadió formaldehído ac. (9,5 mg, 37 % 0,117 mmol) a una solución del Ejemplo 6C (50 mg, 0,039 mmol) en THF (5 ml); se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 16 °C y se añadió entonces a la mezcla de reacción triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,117 mmol) y se agitó durante 12 horas a 16 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó por pre-HPLC dando el compuesto del título (9,6 mg, rendimiento 46 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 527,2 [M+1].

15

Ejemplo 8

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

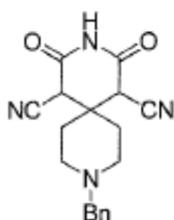


Compuesto 8

Ejemplo 8A

20

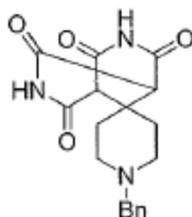
9-Bencil-2,4-dioxo-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-1,5-dicarbonitrilo



5 A 5-8 °C, se añadió acetato de amonio (2,04 g, 26,42 mmol, 0,10 eq) a cianoacetato (90 g, 796 mmol, 3,00 eq.) en metanol (100 ml); se añadió entonces 1-bencil-4-piperidona (50 g, 0,264 mol) a la mezcla de reacción; se añadió a 10 °C amoniaco ac. (46,3 g, 370 mmol, 1,40 eq) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0-5 °C. Se calentó la mezcla de reacción a 20 °C (ta) y se agitó durante 20 horas. La LCMS mostró que se generó producto. Se añadió H₂O (100 ml) a la mezcla y se calentó a 55 °C. Se añadió ácido clorhídrico conc. (12 M) para ajustar el pH a 4 mientras que la temperatura se mantenía a no más de 70 °C. Se enfrió la reacción a 10 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. Se lavó la torta con H₂O y se secó al aire dando el compuesto del título (66 g, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (0-30AB): m/z: 323,0 [M+1].

10 Ejemplo 8B

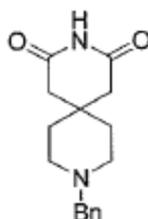
1'-Bencil-3,7-diazaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-9,4'-piperidin]-2,4,6,8-tetraona



15 Se agitó durante 4 horas a 60 °C una mezcla del Ejemplo 8A (1,00 g, 3,10 mmol, 1,00 eq) en ácido sulfúrico (88 %, 4 ml). Se añadió a la mezcla de reacción H₂O (1,4 ml), se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción H₂O (5 ml) de nuevo, se enfrió entonces a 10 °C, se agitó durante 30 minutos a 10 °C y se filtró entonces. Se lavó la torta con H₂O fría (5 ml) y se secó dando el compuesto del título (1,11 g, producto bruto) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 11,87 (s, 2H), 9,56 (s a, 1H), 7,47 (s, 5H), 4,34 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,75 (s a, 1H), 3,22 (s a, 4H), 1,88 (s a, 4H).

Ejemplo 8C

20 9-Bencil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona



25 A 15 °C se añadió NaOH ac (5 N, 5 ml) a un matraz que contenía el Ejemplo 8B (1,10 g, 3,221 mmol, 1,00 eq), se calentó la mezcla a 70 °C y se agitó 4 horas. Se enfrió la mezcla a 45 °C, se añadió lentamente ácido clorhídrico conc. (12 N, ~1,5 ml) hasta que el pH de la solución alcanzó alrededor de 7. Se calentó adicionalmente la mezcla a 70-75 °C, se añadió entonces gota a gota HCl conc. (12 N, ~1 ml) para controlar la tasa de liberación de dióxido de carbono hasta que el pH alcanzó alrededor de 3-4. Se calentó adicionalmente más la mezcla a 70-75 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora. Se enfrió la suspensión resultante a 10 °C y se agitó durante 0,5 horas. Se filtró el sólido y se lavó con H₂O (25 ml). Se secó el sólido dando el compuesto del título (380 mg, 1,40 mmol, rendimiento para 2 etapas 45 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,89 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H), 7,57 (s a, 2H), 7,44 (s a, 3H), 4,28 (s a, 2H), 3,11 (s a, 4H), 2,76 (s a, 2H), 2,42 (s a, 2H), 2,00-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 8D

3-Bencil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



5

A 0-10 °C se añadió LAH (5,17 g, 136,22 mmol, 3,50 eq) a una solución del Ejemplo 8C (10,6 g, 38,92 mmol, 1,00 eq) en THF (120 ml) y se agitó entonces la mezcla durante 3 horas a 65 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se enfrió la mezcla a 10 °C, se inactivó con H₂O (5,2 ml) y se añadió entonces hidróxido de sodio ac. (1 N, 5,2 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado dando el compuesto del título (7,40 g, 30,28 mmol, 77,81 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,34-7,27 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 2,88-2,73 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 4H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 4H).

Ejemplo 8E

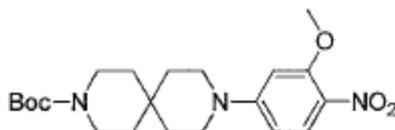
3,9-Diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

10

15

Se añadió trietilamina (311 mg, 3,08 mmol) a una mezcla del Ejemplo 8D (500 mg, 2,05 mmol) y Boc₂O (450 mg, 2,06 mmol) en metanol y se agitó entonces durante 16 horas a 20-30 °C. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó el residuo con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con H₂O (15 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se disolvió el intermedio bruto en etanol (15 ml) y ácido acético (2 ml), se añadió entonces Pd(OH)₂/C (0,1 g) y se hizo reaccionar la mezcla bajo atmósfera de H₂ (345 kPa) durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado dando el acetato del compuesto del título (320 mg, 1,26 mmol, 61,37 % de rendimiento).

Ejemplo 8F

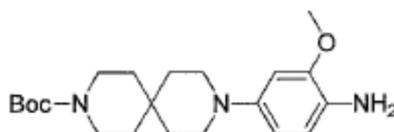
9-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

20

25

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo por 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 62 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J*= 9,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,56-3,41 (m, 8 H), 1,72-1,65 (m, 4 H), 1,58-1,50 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H).

Ejemplo 8G

9-(4-Amino-3-metoxifenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

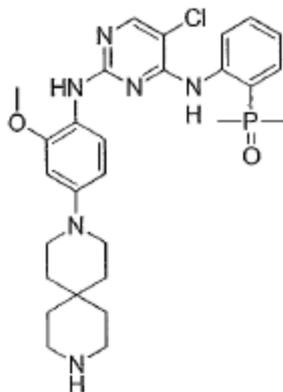
30

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 3F, se reemplazó 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona por 9-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, rendimiento 36 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 376,2 [M+1].

Ejemplo 8H

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

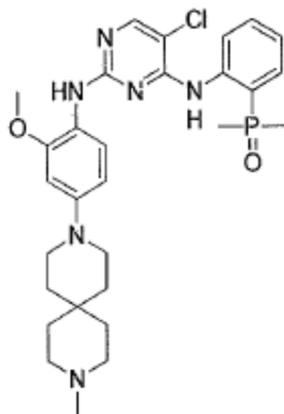


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 9-(4-amino-3-metoxifenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 21 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 555,2 [M+1].

10 Ejemplo 9

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



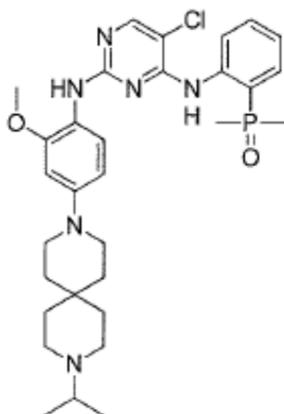
Compuesto 9

15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, reemplazando el lugar de óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 57 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,28 (s, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,81-7,68 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56-7,49 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,74 (s a, 4 H), 3,47 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,24 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,42-1,97 (m, 5 H), 1,93-1,75 (m, 9 H). LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 569,2 [M+1].

20

Ejemplo 10

Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-(9-isopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

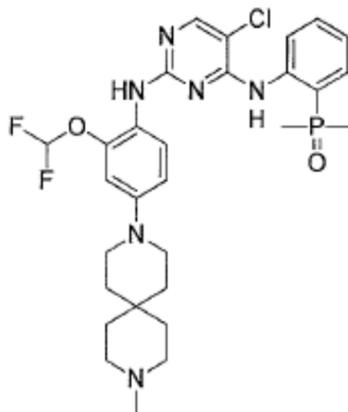


Compuesto 10

5 Se agitó durante 16 horas a 18 °C una mezcla del Ejemplo 8C (100 mg, 0,18 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (114 mg, 0,54 mmol), ácido acético (21,6 mg, 0,36 mmol) y acetona (20,9 mg, 0,36 mmol) en THF (5,0 ml). La LCMS mostró que la reacción se completó, se concentró la mezcla a vacío para retirar el disolvente dando el producto bruto y se purificó el producto bruto por pre-HPLC dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 47 %) en forma de un sólido marrón. LCMS (ESI) (10-80AB): *m/z*: 597,3 [M+1].

Ejemplo 11

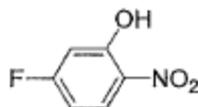
10 Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 11

Ejemplo 11A

5-Fluoro-2-nitrofenol

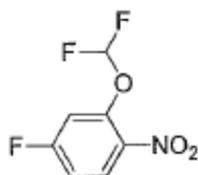


15

20 A 0 °C, se añadió gota a gota tribromuro de boro a una solución agitada de 4-fluoro-2-metoxinitrobenzoceno (3 g, 17,53 mmol) en DCM (30 ml). Se agitó la reacción durante 1,5 horas a 0 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que desaparecía el 4-fluoro-2-metoxinitrobenzoceno. Se añadió lentamente la solución a H₂O con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (50 mlx3). Se secó la capa orgánica y se concentró dando el compuesto del título (2,5 g, rendimiento 90,8 %) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 10,80 (s, 1 H), 8,16 (dd, *J*= 9,6, 5,6 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J*= 9,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,77-6,67 (m, 1 H).

Ejemplo 11B

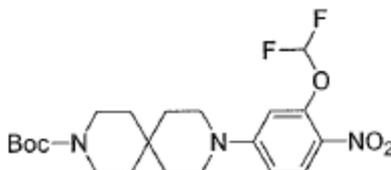
2-(Difluorometoxi)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno



5 Bajo agitación continua, se añadieron $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ (6,9 g, 44,56 mmol) y carbonato de sodio (1,62 g, 15,28 mmol) a una solución del Ejemplo 11A (2,0 g, 12,73 mmol) en DMF (20 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que desaparecía el 5-fluoro-2-nitrofenol. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con H_2O (20 ml x 2). Se secó la capa orgánica y se concentró dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1) dando el compuesto del título (1,4 g, rendimiento 53,1 %) en forma de un aceite amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ , 8,07-7,98 (m, 1 H), 7,17-7,05 (m, 2 H), 6,65 (t, $J=72,0$ Hz, 1 H).

Ejemplo 11C

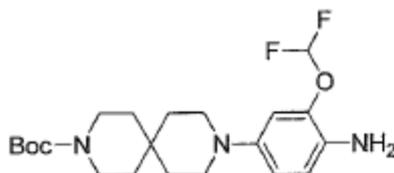
10 9-(3-(Difluorometoxi)-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo por 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno por 2-(difluorometoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 77 %.

Ejemplo 11D

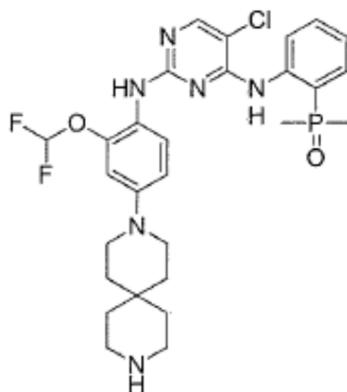
9-(4-Amino-3-(difluorometoxi)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



20 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 3F, se reemplazó 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona por 9-(3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un sólido verde, rendimiento 95 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z : 412,2 [$\text{M}+1$].

Ejemplo 11E

Óxido de 2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

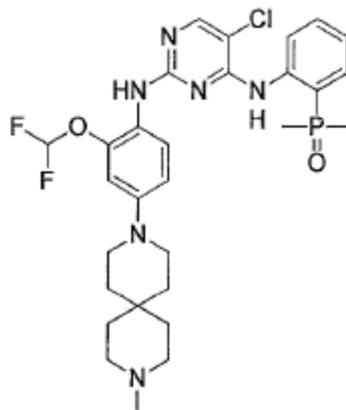


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 9-(4-amino-3-(difluorometoxi)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 22 %. LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 591,2 [M+1].

Ejemplo 11F

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



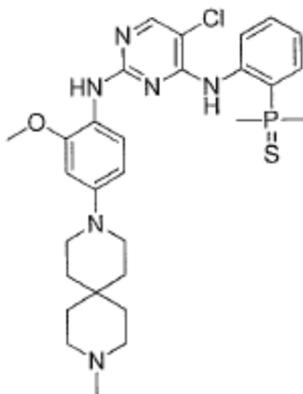
10

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, se reemplazó óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 22%. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,31 (s, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 7,86-7,84 (m, 1 H), 7,79-7,65 (m, 3 H), 7,62-7,55 (m, 1 H), 7,54-7,48 (m, 1 H), 7,08 (t, *J*= 72,0 Hz, 1 H), 3,75-3,62 (m, 4 H), 3,52-3,45 (m, 2 H), 3,29-3,21 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,34-2,13 (m, 4 H), 2,11-1,98 (m, 2 H), 1,89 (d, *J*= 13,6 Hz, 6 H), 1,88-1,79 (m, 2 H). LCMS (ESI) (5-95 AB): *m/z*: 605,2 [M+1].

15

Ejemplo 12

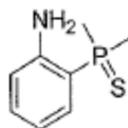
Sulfuro de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 12

Ejemplo 12A

Sulfuro de (2-aminofenil)dimetilfosfina



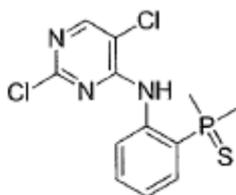
5

Se dispusieron óxido de (2-aminofenil)dimetilfosfina (1,00 g, 5,91 mmol) y reactivo de Lawesson (4,78 g, 11,82 mmol) en tolueno (60 ml), se calentó la mezcla de reacción a 110 °C y se agitó durante 4 horas. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla, se concentró y se purificó el producto bruto por pre-HPLC (básica) dando el compuesto del título (600 mg, 3,24 mmol, rendimiento 54,81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,22-7,15 (m, 1 H), 6,81-6,75 (m, 1 H), 6,68-6,60 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H).

10

Ejemplo 12B

Sulfuro de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



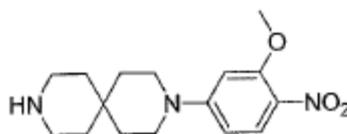
15

Se dispusieron Ejemplo 12A (50,0 mg, 269,94 μmol), 2,4,5-tricloropirimidina (148,54 mg, 809,82 μmol) y carbonato de potasio (111,93 mg, 809,82 μmol) en DMF (3 ml) y se agitó la mezcla durante 12 horas a 60 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que el producto se generó. Se añadió a la mezcla de reacción H₂O (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron obteniéndose un aceite amarillo. Se separó el aceite y se purificó por pre-TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) dando el compuesto del título (25,00 mg, 75,26 μmol, 27,88 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 10,12 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,10 (dd, J= 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J= 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J= 13,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H).

20

Ejemplo 12C

3-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



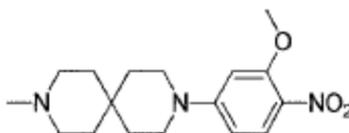
25

Se agitó una solución del Ejemplo 8A (0,7 g, 1,73 mmol) en ácido trifluoroacético (4 ml) y DCM (4 ml) durante 1 h a 16

°C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se añadió a la mezcla carbonato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con DCM (50 mlx2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (0,7 g, producto bruto) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 306,0 [M+1].

Ejemplo 12D

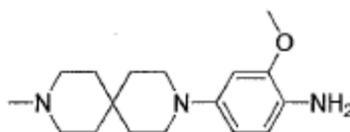
5 3-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



10 A 16 °C, se añadió formaldehído ac. (207 mg, 6,9 mmol, 37 %) a una solución del Ejemplo 12C (0,7 g, 2,3 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 0,5 horas a 16 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 g, 6,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 horas a 16 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla con DCM (60 ml), se filtró y se concentró dando el compuesto del título (0,6 g, rendimiento 82 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 320,2 [M+1].

Ejemplo 12E

2-Metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina

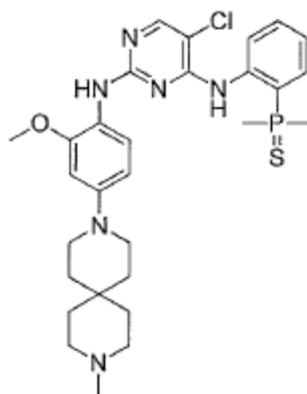


15 Se añadieron Fe en polvo (1,1 g, 18,8 mmol) y NH₄Cl (1,1 g, 18,8 mmol) a una solución del Ejemplo 12D (0,6 g, 1,9 mmol) en EtOH/H₂O (12 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 80 °C. La TLC (DCM:metanol= 6:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se purificó el residuo resultante por pre-TLC (DCM:metanol= 6:1) dando el compuesto del título (400 mg, rendimiento 74 %) en forma de un sólido verde. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 6,72 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 6,64 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,08-2,96 (m, 4 H), 2,58-2,45 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,75-1,52 (m, 8 H).

20

Ejemplo 12F

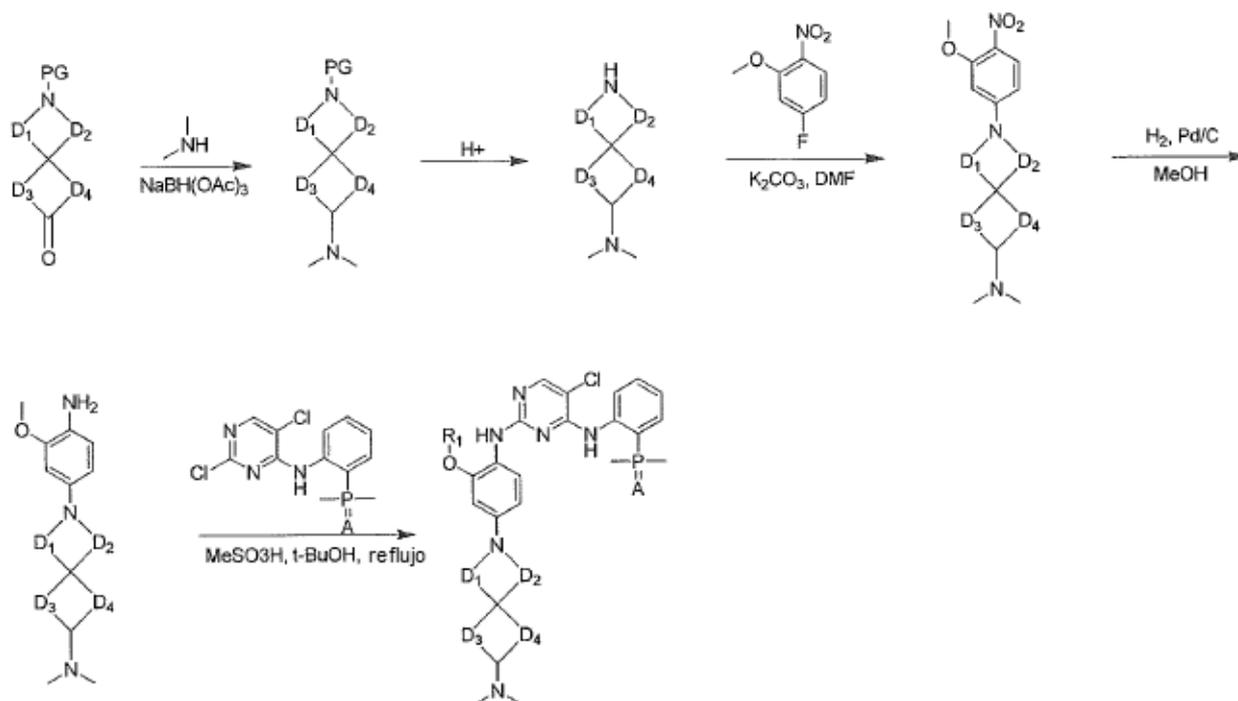
Sulfuro de (2-((2-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



25 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina, y se reemplazó óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por sulfuro de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, rendimiento 36 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,35 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 2 H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,57-7,66 (m, 2 H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,69 (s a, 4 H), 3,47 (d, J= 12,8 Hz, 2H), 3,18-3,29 (m, 2 H), 2,92 (s, 3H), 2,19-2,38 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 10H), 1,75-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 585,2 [M+1].

30

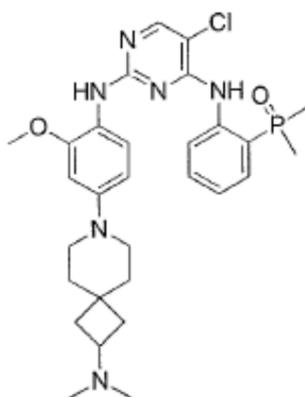
Esquema C



Ejemplo 13

5

Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-(2-(dimetilamino)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 13

Ejemplo 13A

Éster etílico del ácido *terc*-butil-2-(dimetilamino)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico



10

Bajo atmósfera de N₂, se añadieron hidrocloreto de dimetilamina (340,73 mg, 4,18 mmol) y trietilamina (507,41 mg,

5,01 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido *tert*-butil-2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico (200 mg, 0,835 mmol) en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a ta y se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (531,38 mg, 2,51 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a 30 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla a vacío dando el residuo, se diluyó el residuo con H₂O (30 ml) y se extrajo con DCM (50 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del título (200 mg, rendimiento 89,16 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 269,3 [M+1].

Ejemplo 13B

N,N-Dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina

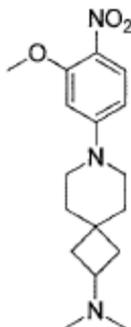


10

Se agitó una mezcla del Ejemplo 13A (400,00 mg, 1,49 mmol) en TFA (10 ml) durante 12 horas a 30 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla a vacío dando el compuesto del título (251 mg, producto bruto) en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 13C

15 7-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina

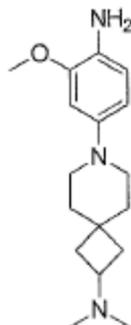


20

Bajo atmósfera de N₂, se añadió carbonato de potasio (617,80 mg, 4,47 mmol) a una solución del Ejemplo 13B (251,00 mg, 1,49 mmol) y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (305,98 mg, 1,79 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y se agitó la mezcla durante 12 horas a 90 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se vertió la mezcla en H₂O (25 ml) y se extrajo con DCM (50 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró dando el residuo y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:metanol= 80:1, 60:1) dando el compuesto del título (310 mg, rendimiento 65,14 %) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 320,3 [M+1].

Ejemplo 13D

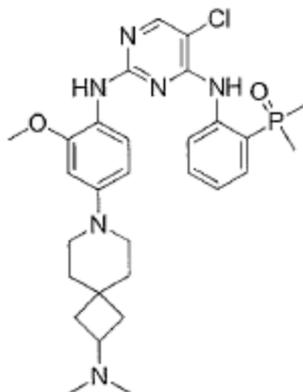
25 7-(4-Amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina



Se añadieron Zn en polvo (317,33 mg, 4,85 mmol) y NH₄Cl (207,66 mg, 3,88 mmol) a una solución del Ejemplo 13C (310 mg, 0,97 mmol) en metanol (10 ml). Se agitó la suspensión durante 0,5 horas a 30 °C. La TLC mostró que el material de partida se consumió completamente. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró dando el compuesto del título (185 mg, rendimiento 65,86 %) en forma de un sólido blanco.

5 Ejemplo 13E

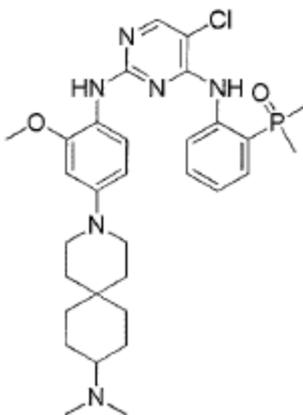
Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-(2-(dimetilamino)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



10 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 7-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 16 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,29 (s, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 7,68-7,82 (m, 3 H), 7,60 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,85 (t, J= 8,4 Hz, 1 H), 3,65-3,77 (m, 4 H), 2,86 (s, 6 H), 2,60 (s a, 2 H), 2,22-2,34 (m, 6 H), 1,85-1,92 (m, 6 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 569,2 [M+1].

Ejemplo 14

15 Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-(9-(dimetilamino)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 14

Ejemplo 14A

20 10-(Dimetilamino)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13A, se reemplazó 2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo por 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 79,37 %.

5 Ejemplo 14B

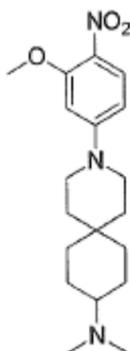
N,N-Dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina



10 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13B, se reemplazó 2-(dimetilamino)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo por 10-(dimetilamino)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (producto bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 14C

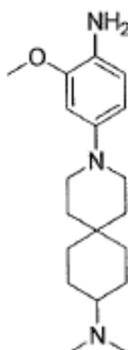
3-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina



15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13C, se reemplazó N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina por N,N-dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina dando el compuesto de título en forma de un sólido oscuro, rendimiento 55 %. LCMS (ESI)(5-95AB): *m/z*: 348,1 [M+1].

Ejemplo 14D

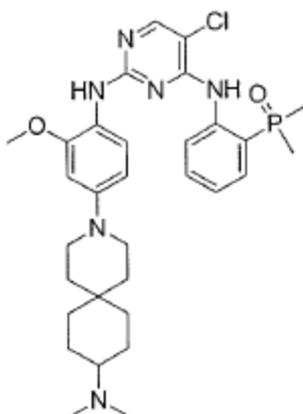
3-(4-Amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13D, se reemplazó 7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina por 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina dando el compuesto en forma de un sólido oscuro, rendimiento 82 %. LCMS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 318,2 [M+1].

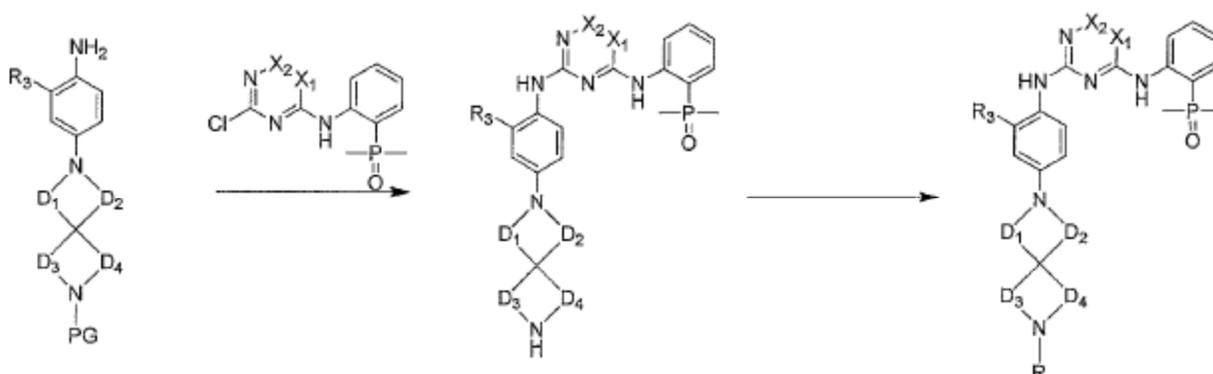
5 Ejemplo 14E

Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-(9-(dimetilamino)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



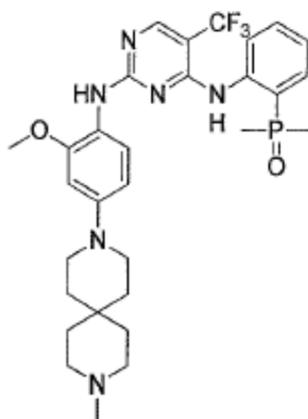
10 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, reemplazando el lugar de 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 3-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-amina dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 11 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,29 (s, 1H), 8,11-8,20 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,64 (d, *J*= 2,8Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,26-3,29 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,97-2,22 (m, 8H), 1,91 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,44-1,56 (m, 2H). LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 597,3 [M+1].

15 Esquema D



Ejemplo 15 (ejemplo de referencia no parte de la invención)

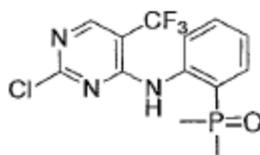
Óxido de (2-((2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 15

Ejemplo 15A

Óxido de (2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

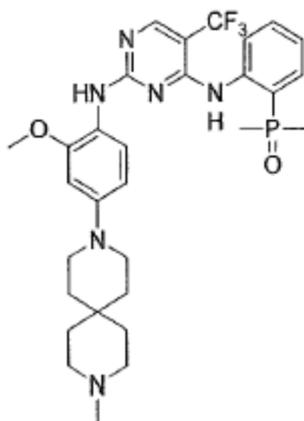


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1L, se reemplazó 2,4,5-tricloropirimidina por 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 23 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 350,0 [M+1].

Ejemplo 15B

10 Óxido de (2-((2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

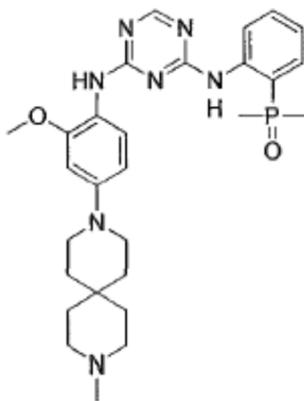


15

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, reemplazando 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaspiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina, y óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 20 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 603,3 [M+1].

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia no parte de la invención)

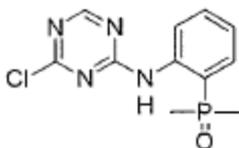
(2-((4-((2-Metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 16

Ejemplo 16A

Óxido de (2-((4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)dimetilfosfina

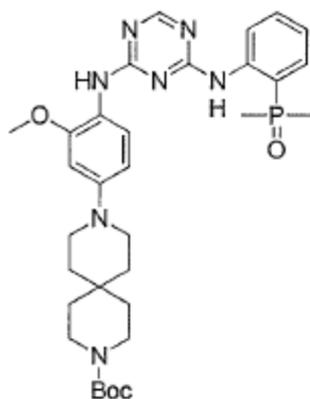


5

Se añadieron DIPEA (52 mg, 0,40 mmol) y óxido de (2-aminofenil)dimetilfosfina (85 mg, 0,50 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (50 mg, 0,33 mmol) en MeCN (3,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 20 °C. La TLC (DCM:metanol=20:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla, se diluyó el residuo resultante con H₂O (10 ml), se acidificó entonces con solución ac. de HCl (1 N) para ajustar el pH a 7 y se extrajo con DCM (20 mlx2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 53,05 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (0-30AB): m/z: 282,9 [M+1].

10

Ejemplo 16B

9-(4-((4-((2-(Dimetilfosforil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3 carboxilato de *tert*-butilo

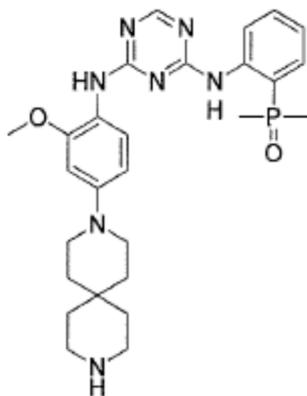
15

Se añadieron DIPEA (27 mg, 0,21 mmol) y Ejemplo 8B (53 mg, 0,14 mmol) a una solución del Ejemplo 16A (40 mg, 0,14 mmol) en MeCN (3,0 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 20 °C. La TLC (DCM: metanol= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla, se diluyó el residuo resultante con H₂O (10 ml), se ajustó entonces el pH a 7 con solución ac. de HCl (1 N) y se extrajo con DCM (20 mlx2). Se secó la capa orgánica y se concentró dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 56,8 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 622,3 [M+1].

20

Ejemplo 16C

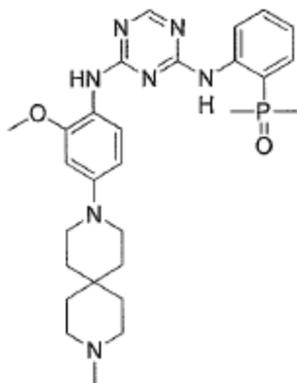
Óxido de (2-((4-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Se disolvió Ejemplo 16B (50 mg, 0,08mmol) en TFA (3,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 20 °C. Se disolvió la solución en DCM (5 ml) y se concentró hasta sequedad dando el compuesto de título (40 mg, producto bruto) en forma de un aceite amarillo.

5 Ejemplo 16D

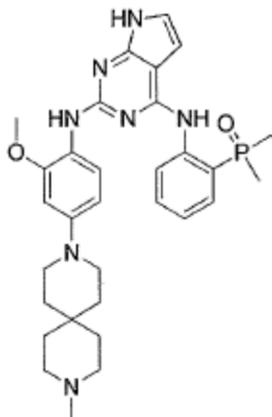
Óxido de (2-((4-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)dimetilfosfina



10 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, reemplazando óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((4-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 15 %. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 536,3 [M+1].

Ejemplo 17

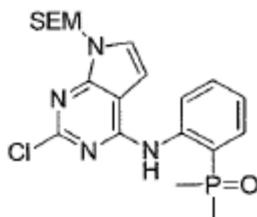
Óxido de (2-((2-(amino)-7H-pirrol[2,3-D](2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 17

Ejemplo 17A

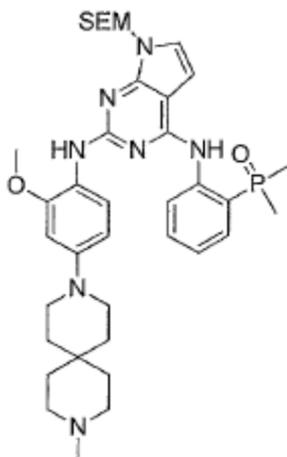
Óxido de (2-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5 A 0 °C, se añadió NaH (106 mg, 2,66 mmol) a una solución de Ejemplo 1K (300 mg, 1,77 mmol) en DMF (5,0 ml), se añadió entonces 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (677 mg, 2,13 mmol) en porciones a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a 20 °C. La TLC (metanol:DCM= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (10 ml). Se secó la capa orgánica y se concentró. Se purificó el producto bruto por pre-TLC (DCM:metanol= 10:1) dando el compuesto del título (270 mg, rendimiento 33,8 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 451,2 [M+1].

10 Ejemplo 17B

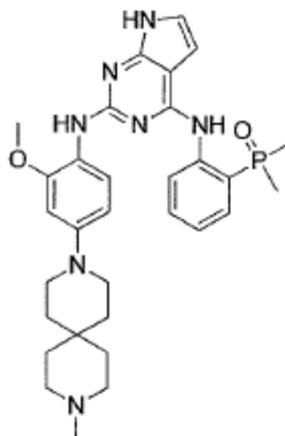
Óxido de (2-((2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



15 Se añadieron Ejemplo 12E (100 mg, 0,34 mmol), Xphos (32 mg, 0,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,03 mmol) y carbonato de potasio (95 mg, 0,69 mmol) a una solución de Ejemplo 17A (187 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 90 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que la reacción se completó. Se diluyó la suspensión con acetato de etilo (20 ml) y se filtró. Se lavó la capa orgánica con H₂O (50 ml), se secó entonces y se concentró. Se purificó el producto bruto por pre-TLC (DCM:metanol= 10:1) dando el compuesto del título (100 mg, rendimiento 41,1 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 704,2 [M+1].

20 Ejemplo 17C

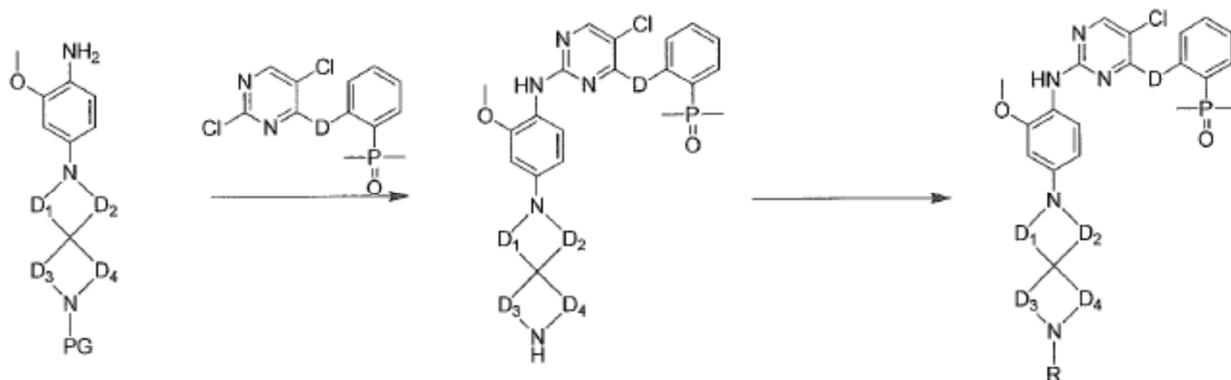
Óxido de (2-((2-(amino)-7H-pirrolo[2,3-D](2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5

Se disolvió el Ejemplo 17B (100 mg, 0,14 mmol) en TFA (3,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 20 °C. La TLC (DCM:metanol= 10:1) mostró que el material de partida desaparecía. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (10 ml) y se concentró dando el intermedio (59 mg, producto bruto); se disolvió el intermedio bruto en metanol (5,0 ml), se añadió entonces NaOH para ajustar el pH a 12 y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 20 °C. La LCMS mostró que se generó producto. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución ac. de HCl (1 N) y se purificó por pre-HPLC dando el compuesto del título (10,58 mg, 12,98 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 574,3 [M+1].

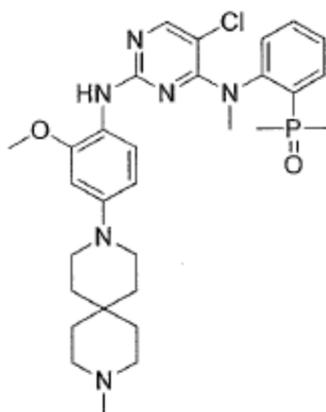
Esquema E



10

Ejemplo 18

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina

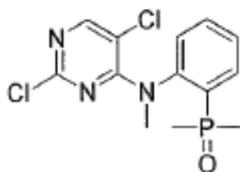


Compuesto 18

15

Ejemplo 18A

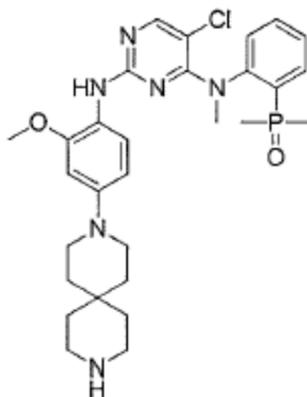
Óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina



5 Se añadió MeI (0,1 ml, 1,58 mmol) a una solución del Ejemplo 1L (100 mg, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (87,44 mg, 0,63 mmol) en MeCN (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 8 horas a 70 °C. La TLC (DCM:metanol= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se añadió a la mezcla acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml), se secó y se concentró dando un aceite amarillo. Se purificó el residuo por pre-TLC (DCM:metanol= 20:1) dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 47,88 %) en forma de un aceite amarillo. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ , 8,05 (s, 1 H), 7,90-7,80 (m, 1 H), 7,60-7,48 (m, 2 H), 7,14-7,20 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 1,79 (dd, J = 19,2, 12,8 Hz, 6 H).

10 Ejemplo 18B

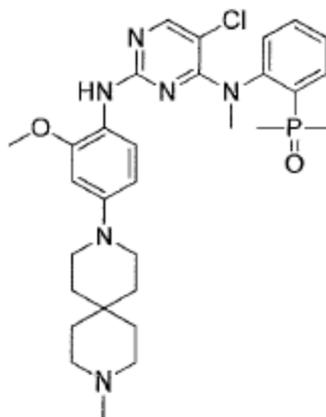
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina



15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por éster metílico del ácido *tert*-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carboxílico y (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 33 %. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z : 569,2 [M+1].

Ejemplo 18C

20 Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina

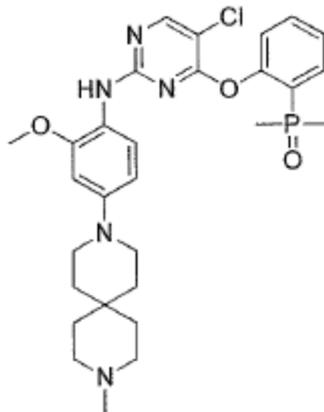


Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, se reemplazó óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((2-

metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 32 %. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z : 583,2 [M+1].

Ejemplo 19 (ejemplo de referencia no parte de la invención)

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)dimetilfosfina



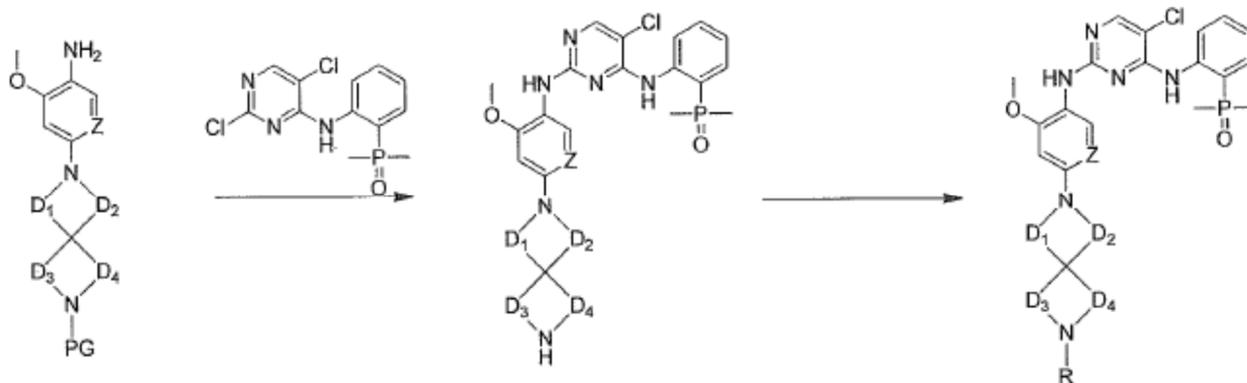
5

Compuesto 19

Se calentó a 100 °C bajo atmósfera de N₂ una mezcla de Ejemplo 12E (60 mg, 0,2 mmol), óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)fenil)dimetilfosfina (66 mg, 0,2 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0,02 mmol), CsCO₃ (205 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml) y se agitó durante 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por pre-HPLC dando el compuesto del título (10,78 mg, rendimiento 9 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z : 570,2 [M+1].

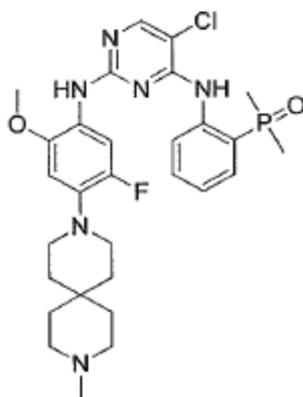
10

Esquema F



Ejemplo 20

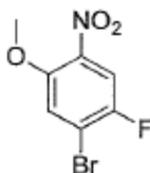
15 Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 20

Ejemplo 20A

1-Bromo-2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzenceno

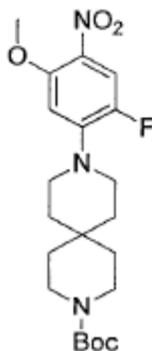


5

Se añadió NaOMe (4,56 g, 84,43 mmol) a una solución de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzenceno (5 g, 21,01 mmol) en metanol (100 ml). Se agitó la mezcla durante 12 horas a 60 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 6:1) mostró que la reacción se completó. Se enfrió la solución de reacción a ta y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con H₂O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada (20 mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró entonces y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 50:1, 30:1, 20:1) dando el compuesto del título (3,86 g, 15,44 mmol, 73,48 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,72 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 5,6 Hz), 3,96 (s, 3H).

10

Ejemplo 20B

15 Éster metílico del ácido *tert*-butil-9-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico

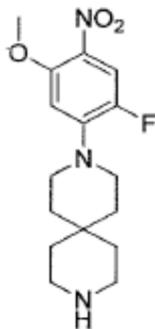
Se añadieron éster *tert*-butílico del ácido *tert*-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico (139,59 mg, 0,48 mmol), Pd₂(dba)₃ (43,95 mg, 0,048 mmol), Xantphos (22,85 mg, 0,048 mmol) y CsCO₃ (469,14 mg, 1,44 mmol) a una solución del Ejemplo 20A (120 mg, 0,48 mmol) en dioxano (10 ml); se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a 100 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 2:1) mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml), se lavó secuencialmente con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite negro, que se separó y purificó por cromatografía en columna (PE:acetato de etilo= 30:1, 20:1) dando el compuesto del título (148 mg, rendimiento 72,82 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 424,3 [M+1].

20

25

Ejemplo 20C

3-(2-Fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

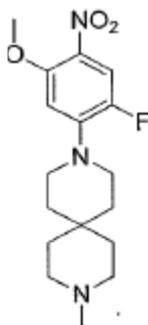


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 12C, reemplazado el lugar de ácido *tert*-butil-9-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico por éster etílico de ácido *tert*-butil-9-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (producto bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 20D

3-(2-Fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



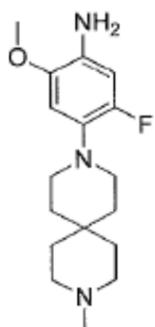
10

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 12D, se reemplazó 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano por éster metílico del ácido *tert*-butil-9-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (producto bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 338,2 [M+1].

15

Ejemplo 20E

5-Fluoro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina

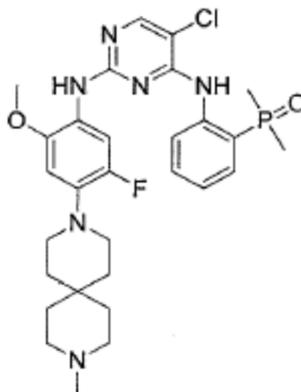


20

Bajo atmósfera de N₂, se añadieron Zn en polvo (87,21 mg, 1,33 mmol) y NH₄Cl (57,07 mg, 1,07 mmol) a una solución del Ejemplo 20D (90 mg, 0,267 mmol) en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 25 °C. La TLC (DCM:metanol= 10:1) mostró que el material de partida desaparecía. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró dando el compuesto del título (80 mg, producto bruto) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 20F

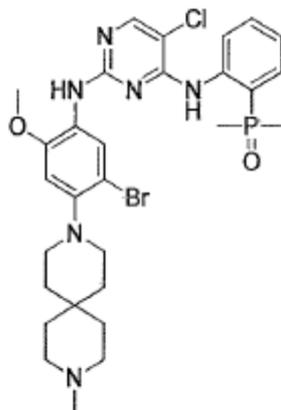
Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-
 azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 5-fluoro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina dando el
 compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 20 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ, 8,34 (s, 1 H),
 8,10 (s a, 1 H), 7,69-7,86 (m, 3 H) 7,51-7,59 (m, 1 H), 7,42 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,58-3,69 (m, 4 H), 3,47
 10 (d, J= 12,8 Hz, 2 H), 3,24 (t, J= 12,8 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,14-2,23 (m, 4 H), 1,96 (s a, 2 H), 1,90 (d, J= 13,2 Hz, 6
 H), 1,76-1,86 (m, 2 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 587,3 [M+1].

Ejemplo 21

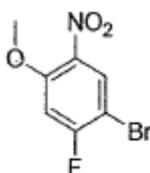
Óxido de (2-((2-((5-bromo-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



15 Compuesto 21

Ejemplo 21A

1-Bromo-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenzono

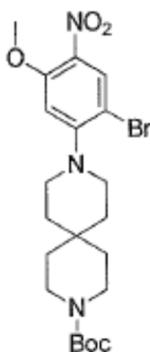


20 A 0 °C, se añadió nitrato de potasio (2,47 g, 24,39 mmol) en porciones a una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-
 metoxibenceno (5,00 g, 24,39 mmol) en ácido sulfúrico (20,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas
 a 0°C. La TLC (PE:acetato de etilo= 3:1) mostró que la reacción se completó. Se añadió la mezcla de reacción a agua
 con hielo (50,0 ml), se inactivó y se extrajo con EtOAc (100 mlx2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio

anhidro y se filtró, se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título (5,55 g, rendimiento 90 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,20 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

Ejemplo 21B

9-(2-Bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

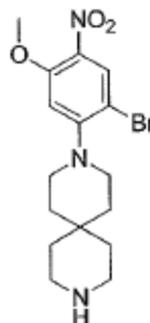


5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó éster metílico del ácido *tert*-butil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxílico por éster *tert*-butílico del ácido *tert*-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 92 %. LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 484,2 [M+1].

10 Ejemplo 21C

3-(2-Bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

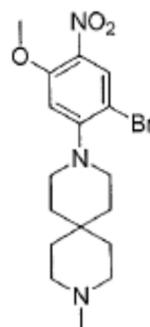


15

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 12C, se reemplazó ácido 9-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxílico por 9-(2-bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (producto bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 384,1 [M+1].

Ejemplo 21D

3-(2-Bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



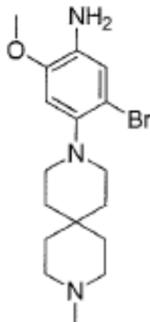
20

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 12D, se reemplazó 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano por 3-(2-bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano dando el compuesto del

título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 48 %. LCMS (ESI) (0-60AB): m/z : 398,1 [M+1].

Ejemplo 21E

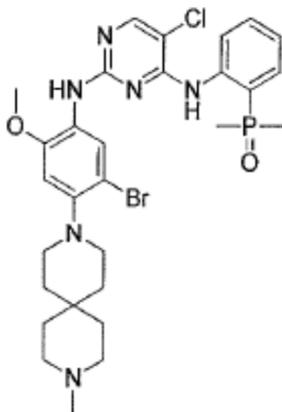
5-Bromo-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina



- 5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13D, se reemplazó 7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-diazaespiro[3.5]non-2-amina por 3-(2-bromo-5-metoxi-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano dando el compuesto del título en forma de un sólido verde, rendimiento 72 %. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z : 368,2 [M+1].

Ejemplo 21F

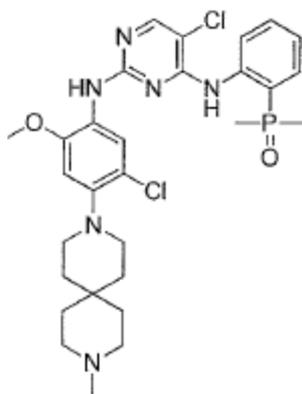
- 10 Óxido de (2-((2-((5-bromo-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



- 15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 5-bromo-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 12 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z : 649,1 [M+1]

Ejemplo 22

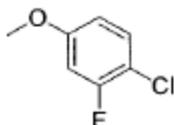
Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-cloro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 22

Ejemplo 22A

1-Cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno



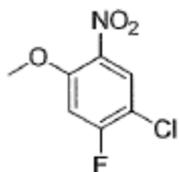
5

Se añadieron carbonato de potasio (942,59 mg, 6,82 mmol) y MeI (1,94 g, 13,64 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluorofenol (500 mg, 3,41 mmol) en acetona (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 60 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 20:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla para retirar el disolvente, se añadió entonces al residuo H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). Se secó la capa orgánica y se concentró dando el compuesto del título (470 mg, 2,93 mmol, 85,84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,24-7,31 (m, 2 H), 6,71 (dd, J= 10,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,65 (dt, J= 8,8, 1,4 Hz, 1 H); 3,80 (s, 3 H).

10

Ejemplo 22B

1-Cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno

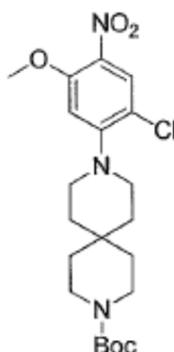


15

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 21A, se reemplazó 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno por 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 51 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,06 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J= 10,4 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H).

Ejemplo 22C

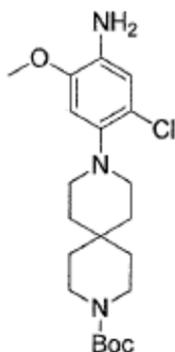
20 9-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo por 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno por 1-cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 93 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,04 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,38-3,47 (m, 4 H), 3,16 (s a, 4 H), 1,69-1,73 (m, 4 H), 1,53 (s a, 4 H), 1,47 (s, 9 H).

Ejemplo 22D

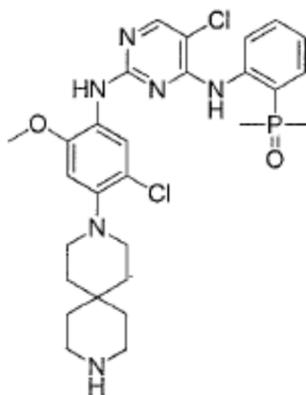
9-(4-Amino-2-cloro-5-metoxifenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13D, se reemplazó 7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina por 9-(2-cloro-5-metoxi-1-nitrofenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, rendimiento 60 %. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 310,2 [M-100+1] .

Ejemplo 22E

- 15 Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-cloro-2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)piridin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

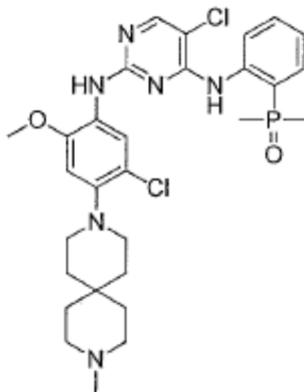


- 20 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 9-(1-amino-2-cloro-5-metoxifenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, rendimiento 35 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z:

589,2 [M+1].

Ejemplo 22F

Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-cloro-2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5

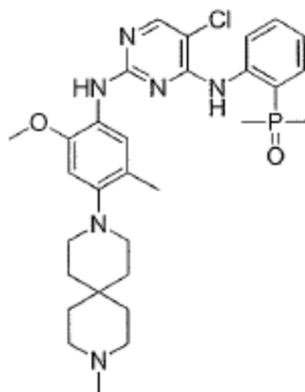
Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, se reemplazó (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por (2-((5-cloro-2-((5-cloro-2-metoxi-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)piridin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 40 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,35 (s, 1 H), 8,06 (dd, J= 7,6, 3,6 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,80 (dd, J= 13,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,73 (t, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,50-7,57 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,74-3,78 (m, 4 H), 3,44-3,47 (m, 2 H), 3,24 (t, J= 12,4 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,15-2,30 (m, 4 H), 2,01 (s a, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,77-1,86 (m, 2 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 603,2 [M+1].

10

Ejemplo 23

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

15



Compuesto 23

Ejemplo 23A

9-Metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

20

A 0 °C, se añadió solución de formaldehído al 37 % (71 mg, 2,36 mmol) a una solución de 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,47 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 16 °C. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (299 mg, 1,42 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 horas a 16 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla para retirar el disolvente, se diluyó el residuo obtenido con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (60 ml), se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título en forma

25

de un aceite incoloro (100 mg, rendimiento 79 %).

Ejemplo 23B

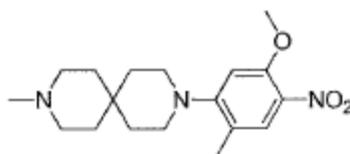
3-Metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



- 5 Se agitó una solución del Ejemplo 23A (100 mg, 0,37 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y DCM (2 ml) durante 1 h a 16 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se alcalinizó la mezcla con solución de Na₂CO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (50 mlx2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (70 mg).

Ejemplo 23C

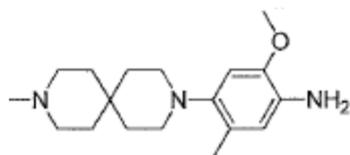
- 10 3-(5-Metoxi-2-metil-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



- 15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 4A, se reemplazó éster metílico del ácido *terc*-butil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxílico por 3-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano, y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno por 1-fluoro-5-metoxi-2-metil-4-nitrobenceno dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 40 %. LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 334,2 [M+1].

Ejemplo 23D

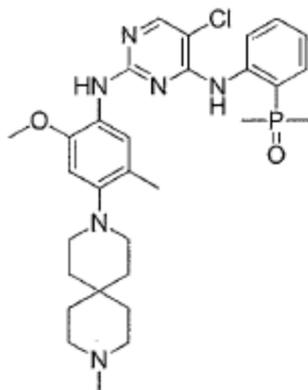
2-Metoxi-5-metil-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina



- 20 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13D, se reemplazó 7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina por 3-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, rendimiento 9 %. LCMS (ESI) (10-80CD): *m/z*: 304,3 [M+1].

Ejemplo 23E

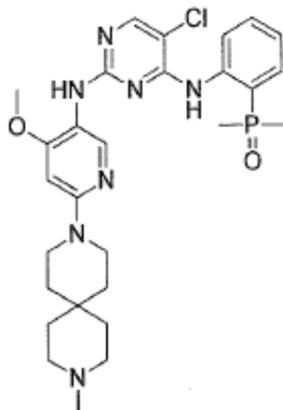
- 25 Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-5-metil-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 19 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,28 (s, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,75-7,84 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 2 H), 7,48-7,57 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,56-3,84 (m, 4 H), 3,42-3,54 (m, 2 H), 3,18-3,27 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,21-2,44 (m, 6 H), 2,01-2,13 (m, 2 H), 1,76-1,95 (m, 9 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 583,3 [M+1].

Ejemplo 24

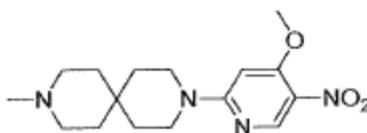
Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-metoxi-6-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 24

Ejemplo 24A

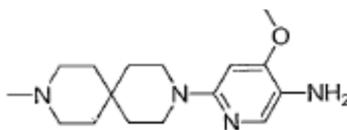
3-(4-Metoxi-5-nitropiridin-2-il)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



Bajo atmósfera de N₂, se agitó una solución del Ejemplo 23B (70 mg, 0,42 mmol), 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (94 mg, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0,04 mmol), Xantphos (24 mg, 0,04 mmol) y CsCO₃ (271 mg, 0,83 mmol) en dioxano (5 ml) durante 12 horas a 90 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (40 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (30 ml x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 4:1, 3:1) dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 37,5 %) en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 24B

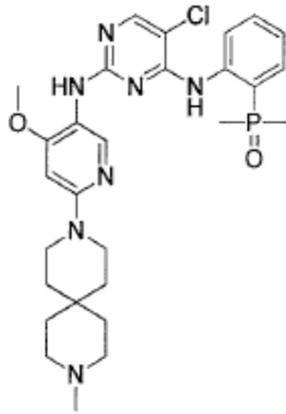
4-Metoxi-6-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-3-amina



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 13D, reemplazando 7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-amina por 3-(4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, rendimiento 88 %.

Ejemplo 24C

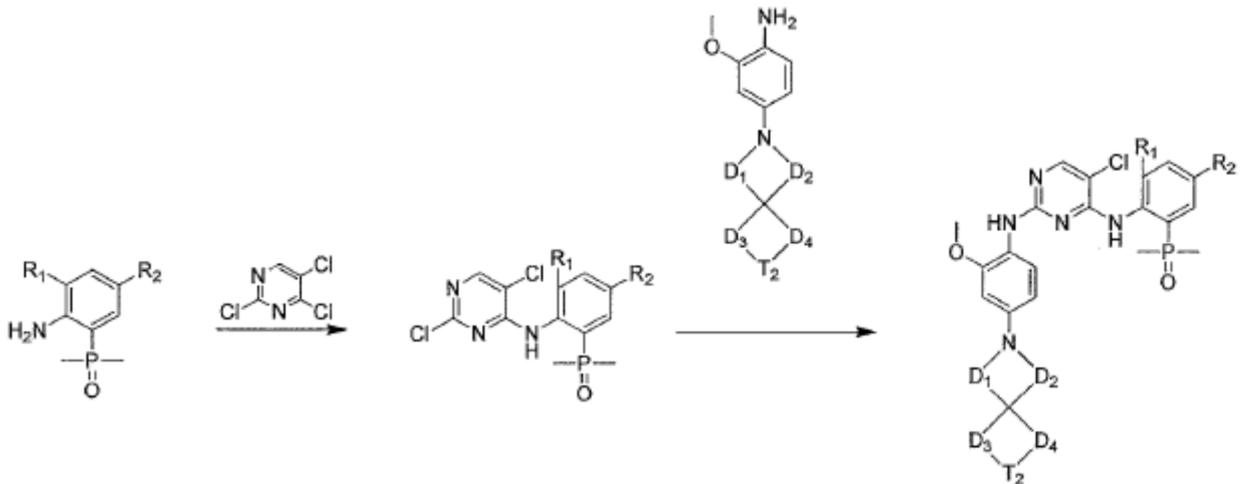
Óxido de (2-((5-cloro-2-((4-metoxi-6-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, reemplazando 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 4-metoxi-6-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-3-amina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 15 %. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 570,2 [M+1].

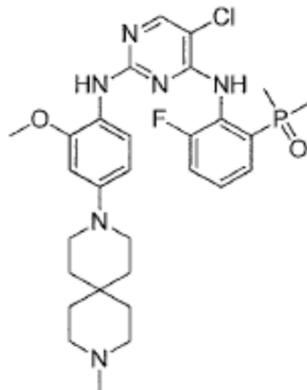
5

Esquema G



Ejemplo 25

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-fluorofenil)dimetilfosfina

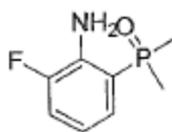


10

Compuesto 25

Ejemplo 25A

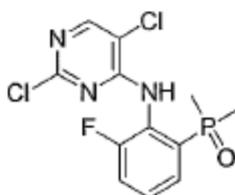
Óxido de (2-amino-3-fluorofenil)dimetilfosfina



5 A 15 °C, se añadieron carbonato de potasio (2,91 g, 21,05 μ mol) y Pd/C (150 mg) a una mezcla de 2-bromo-6-fluoroanilina (1,00 g, 5,26 mmol) y óxido de dimetilfosfina (451,84 mg, 5,79 mmol) en H₂O (20 ml), se agitó la mezcla de reacción y se calentó con irradiación de microondas durante 3 horas a 160 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que la reacción se completó. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (20 mlx4). Se filtró la capa orgánica combinada, se concentró el filtrado y se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:metanol= 1:0 a 10:1) dando el compuesto del título (100 mg, rendimiento 10,16 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,12-7,03 (m, 1H), 6,86 (dd, *J*= 8,0, 13,2 Hz, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 5,52 (s a, 2H), 1,79 (d, *J*= 13,2 Hz, 6H).

Ejemplo 25B

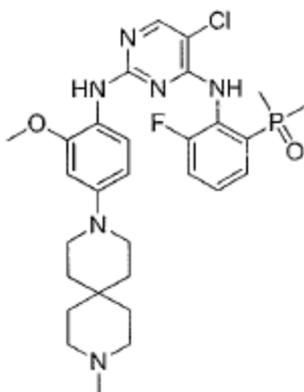
10 Óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-fluorofenil)dimetilfosfina



15 A 0°C, se añadió NaH (53,60 mg, 1,34 mmol, 60 %) a una mezcla del Ejemplo 25A (100 mg, 0,534 mmol) en DMF (2 ml), se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 0°C, se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (196 mg, 1,07 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 15 °C. La LCMS mostró que la reacción se completó. Se añadió a la mezcla de reacción H₂O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 mlx3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml), se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:metanol=1:0 a 10:1) dando el compuesto del título (150 mg, rendimiento 84,02 %) en forma de un aceite marrón. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,28 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 3H), 7,28-7,17 (m, 1H), 5,54 (s a, 2H), 1,85 (d, *J*= 13,2Hz, 6H). LCMS (ESI) (10-80CD): *m/z*: 334,0 [M+1].

20 Ejemplo 25C

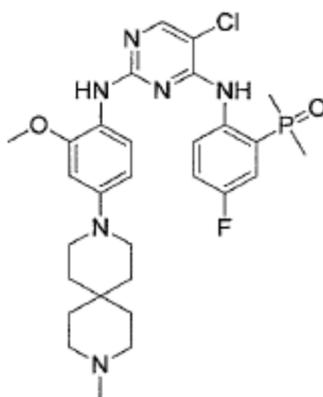
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-fluorofenil)dimetilfosfina



25 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina, y óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-fluorofenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, rendimiento 17 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47-1,90 (m, 6H), 1,83 (d, *J*= 13,6 Hz, 8H).
30 LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 587,3 [M+1].

Ejemplo 26

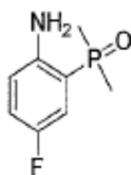
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)dimetilfosfina



Compuesto 26

Ejemplo 26A

Óxido de (2-amino-5-fluorofenil)dimetilfosfina



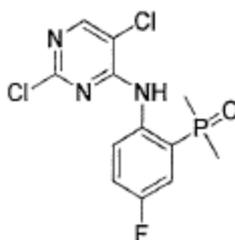
5

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1K, se reemplazó 2-yodoanilina por 4-fluoro-2-yodoanilina dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, rendimiento 47 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 6,96 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 5,21 (s a, 2 H), 1,72-1,81 (d, J = 22,8 Hz, 6 H). LCMS (ESI)(10-80CD): m/z: 188,1 [M+1].

10

Ejemplo 26B

Óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)dimetilfosfina

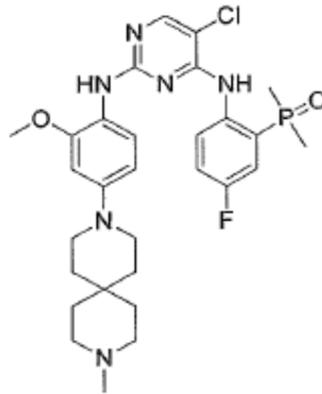


15

Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1L, se reemplazó óxido de (2-aminofenil)dimetilfosfina por óxido de (2-amino-5-fluorofenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 50 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 11,34 (s a, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 8,19-8,28 (m, 1 H), 7,35-7,28 (m, 1 H), 6,98 (m, 1H), 1,89-1,83 (d, J = 13,2 Hz, 6 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 334,1 [M+1].

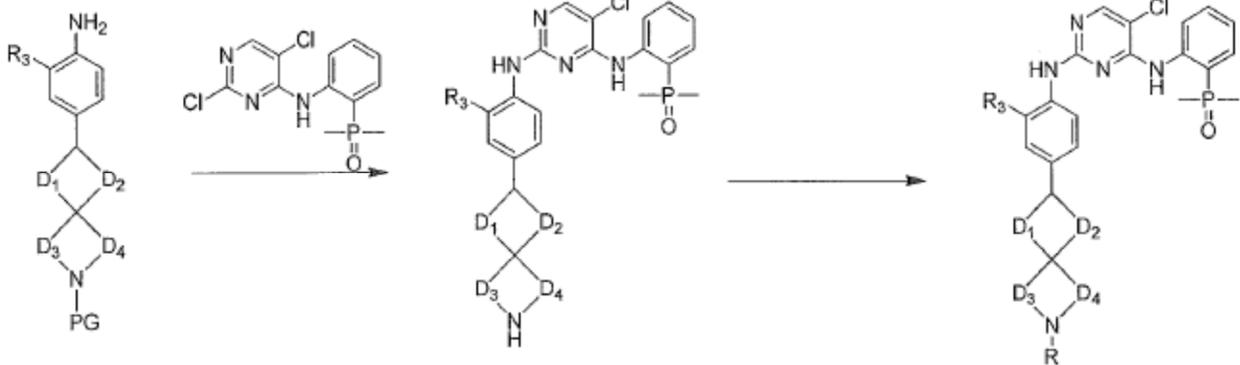
Ejemplo 26C

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)dimetilfosfina



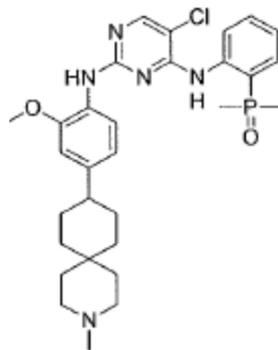
5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, reemplazando 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 2-metoxi-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)anilina, y óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 10 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 587,2 [M+1].

Esquema H



Ejemplo 27

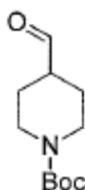
10 Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3-metil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 27

Ejemplo 27A

15 4-Formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 A -70 °C bajo atmósfera de N₂, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,9 g, 46,52 mmol) en DCM (75 ml) a una solución de dimetilsulfóxido (4,37 g, 46,52 mmol) en DCM (25 ml); se añadió entonces gota a gota a -70 °C una solución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 23,26 mmol) en DCM (40 ml) a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a -70 °C y se añadió gota a gota trietilamina (11,76 g, 116,3 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -70 °C y se calentó a 15 °C. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O y se extrajo con DCM (200 ml). Se lavó la capa orgánica con solución de Na₂HCO₃ (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el aceite obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1 a 3:1) dando el compuesto del título (2,4 g, rendimiento 48 %) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 9,68 (s, 1 H), 3,98-3,92 (m, 2 H), 2,96-2,91 (m, 2 H), 2,45-2,42 (m, 1 H), 1,89-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,54 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Ejemplo 27B

9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de *tert*-butilo

15 Se añadió butil-3-en-2-cetona (0,658 g, 9,39 mmol) a una solución del Ejemplo 27A (2 g, 9,39 mmol) en THF (100 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a -5 °C y se añadió gota a gota una solución de KOH-etanol (3 mol/l, 1,57 ml, 4,7 mmol) a la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 15 °C y se agitó durante 16 horas. Se añadió PE (10 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla con salmuera (100 ml). Se concentró la capa orgánica dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1 a 2:1) dando el compuesto del título (1,12 g, rendimiento 45 %) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 6,82 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 5,97 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 3,57-3,56 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 27C

9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se añadió Pd/C (200 mg, 1,88 mmol) a una solución del Ejemplo 27B (5,00 g, 18,84 mmol) en metanol (100 ml). Se evacuó la suspensión y se reemplazó por H₂. Se mantuvo la mezcla de reacción a 10-25 °C bajo atmósfera de H₂ (124 kPa) y se agitó durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA= 2:1) dando el compuesto del título (4,78 g, 17,88 mmol, rendimiento 94,9 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 3,47-3,44 (m, 4 H), 2,38-2,35 (m, 4 H), 1,81-1,77 (m, 4 H), 1,58-1,56 (m, 4 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 27D

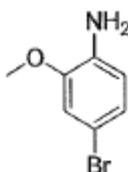
9-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-3-carboxilato de *tert*-butilo



5 A -78 °C bajo atmósfera de N₂, se añadió gota a gota diisopropilamido de litio (2,5 M, 1,22 ml, 9 mmol) a una solución del Ejemplo 27C (2 g, 7,5 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se añadió gota a gota 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (2,67 g, 7,48 mmol, disuelta en 5 ml de THF) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a -78 °C. Se calentó la mezcla a 10 °C y se agitó durante 2,5 horas, se inactivó con solución de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el residuo. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 5:1) dando el compuesto del título (2,3 g, rendimiento al 77 %) en forma de un aceite marrón. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 5,71 (t, J= 4,0 Hz, 1 H), 3,51-3,45 (m, 2 H), 3,39-3,32 (m, 2 H), 2,37-2,35 (m, 2 H), 2,16-2,09 (m, 2 H), 1,71-1,67 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,45-1,42 (m, 4 H).

Ejemplo 27E

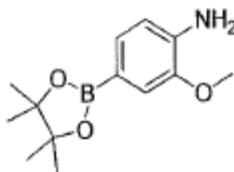
4-Bromo-2-metoxianilina



15 Se añadió NBS (4,34 g, 24,36 mmol) a una solución de 2-metoxianilina (3 g, 24,36 mmol) en MeCN (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 15 °C. Se añadió a la mezcla de reacción sulfito de sodio ac. (40 ml) para inactivar la reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml), se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró dando el producto bruto y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1) dando el compuesto del título (2,7 g, rendimiento 55 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 6,93-6,91 (m, 2 H), 6,62-6,59 (dd, J= 1,6, 2,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H).

Ejemplo 27F

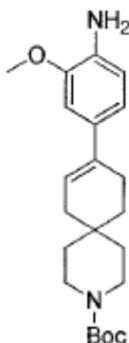
2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



25 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (628,4 mg, 2,47 mmol), Pd[P(C₆H₅)₃]₄ (150 mg, 0,13 mmol) y acetato de potasio (485 mg, 4,95 mmol) a una solución del Ejemplo 27E (500 mg, 2,47 mmol) en DMSO (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a 150 °C bajo irradiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y H₂O (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó, se concentró dando el producto bruto y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: acetato de etilo= 10:1) dando el compuesto del título (160 mg, rendimiento 26 %) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,31 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,71 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3 H), 1,35 (s, 12H).

Ejemplo 27G

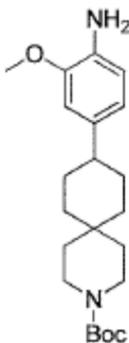
9-(4-Amino-3-metoxifenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de *terc*-butilo



5 Se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,075 mmol) y carbonato de potasio (204 mg, 1,5 mmol) a una solución del Ejemplo 27D (300 mg, 0,75 mmol) y el Ejemplo 27F (187 mg, 0,75 mmol) en dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita, se concentró el filtrado dando el producto bruto y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 3:1) dando el compuesto del título (110 mg, rendimiento 39 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI)(5-95AB): *m/z*: 373,2 [M+1].

Ejemplo 27H

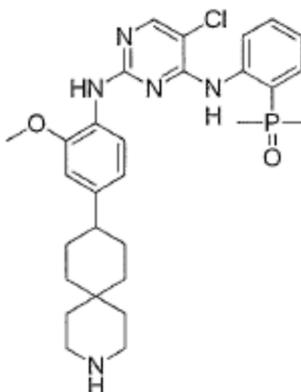
9-(4-Amino-3-metoxifenil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



10 Bajo atmósfera de N₂, se añadió Pd/C (10 mg, 10 %) a una solución del Ejemplo 27G (110 mg, 0,3 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas bajo H₂ (103 kPa) a 16 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita y se concentró a vacío dando el compuesto del título bruto (130 mg) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 319,1 [M-56+1].

Ejemplo 27I

Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3-azaespiro[5.5]undecano-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

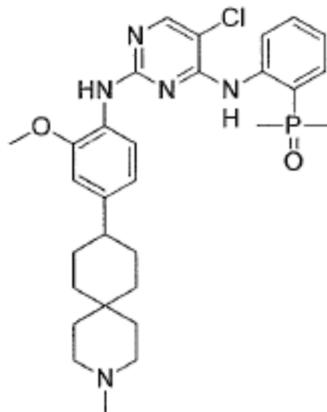


20 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, reemplazando 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 9-(4-amino-3-metoxifenil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, rendimiento 15 %. LCMS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 554,2

[M+1].

Ejemplo 27J

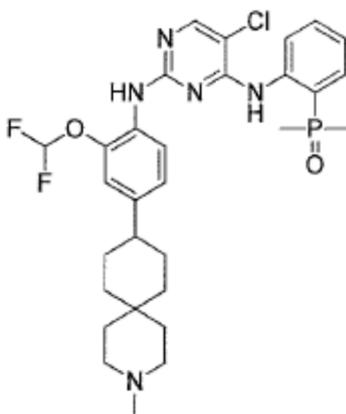
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3-metil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



- 5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, reemplazando óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)piridin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 27 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,31-8,15 (m, 2 H), 7,75-7,70 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,45-7,37 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,44-3,36 (m, 2 H), 3,22-3,19 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,66-2,64 (m, 1 H), 2,44-1,93 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 1,92-1,88 (d, J= 13,6 Hz, 6 H), 1,89 (s, 3 H), 1,84-1,60 (m, 9 H), 1,33-1,31 (m, 1 H). LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 568,2 [M+1].

Ejemplo 28

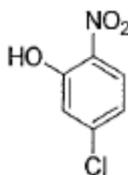
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3-metil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Compuesto 28

Ejemplo 28A

5-Cloro-2-nitrofenol

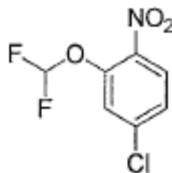


- 20 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 11A, reemplazando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzono por 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzono dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 93 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 10,67 (s, 2 H), 8,07 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J= 9,2, 2,0

Hz, 1 H).

Ejemplo 28B

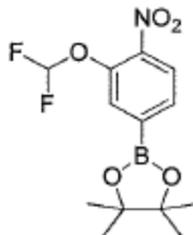
4-Cloro-2-(difluorometoxi)-1-nitrobenzenceno



- 5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 11B, reemplazando 5-fluoro-2-nitrofenol por 5-cloro-2-nitrofenol dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 78 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,92 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 6,64 (t, J= 72,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 28C

2-(3-(Difluorometoxi)-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



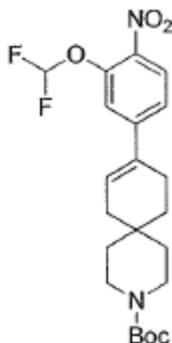
10

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (262 mg, 1,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73,17 mg, 0,1 mmol), Ph₃P (262,29 mg, 1,00 mmol) y acetato de potasio (196,28 mg, 2,00 mmol) a una solución del Ejemplo 28C (223,56 mg, 1,00 mmol) en dioxano (10 ml), se ventiló la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a 100 °C. La TLC (PE:acetato de etilo= 10:1) mostró que el material de partida desaparecía completamente. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 mlx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío dando el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 30:1, 20:1) dando el compuesto del título (300 mg, rendimiento 95,21 %) en forma de un sólido amarillo.

15

Ejemplo 28D

9-(3-(Difluorometoxi)-4-nitrofenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de *tert*-butilo



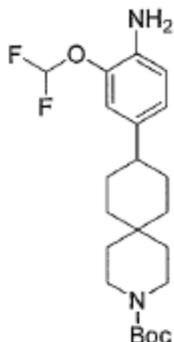
20

Bajo atmósfera de N₂, se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (116 mg, 0,16 mmol) y Na₂CO₃ (503 mg, 4,75 mmol) a una mezcla del Ejemplo 27D (948 mg, 2,37 mmol), Ejemplo 28C (500 mg, 1,58 mmol) en dioxano (4 ml) y H₂O (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita, se concentró dando el producto bruto y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: acetato de etilo= 5:1) dando el compuesto del título (602 mg, rendimiento 58 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,92 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 6,82-6,28 (m, 2 H), 3,54-3,47 (m, 2 H), 3,38- 3,33 (m, 2 H), 2,41 (s, 2 H), 2,18 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 1,70-1,65 (m, 2 H), 1,46-1,42 (m, 5 H).

25

Ejemplo 28E

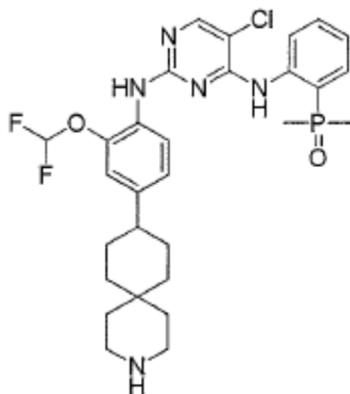
9-(4-Amino-3-(difluorometoxi)fenil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo



5 Se añadió Pd/C (20 mg) a una solución del Ejemplo 28D (200 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml); se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas bajo atmósfera de H₂ (345 kPa) a 16 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita y se concentró dando el compuesto del título (150 mg, rendimiento 80 %) en forma de un sólido marrón. LCMS (ESI) (10-80CD): m/z: 355,2 [M+1-56].

Ejemplo 28F

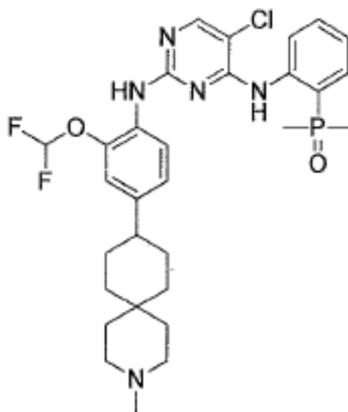
10 Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 9-(4-amino-3-(difluorometoxi)fenil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, rendimiento 37,2 %.

15 Ejemplo 28G

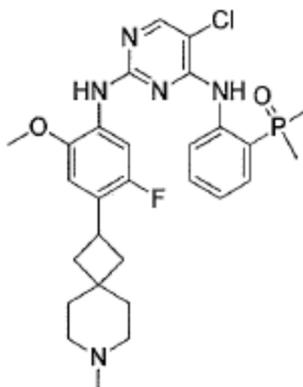
Óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3-metil-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, se reemplazó (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento 24 %. LCMS (ESI) (5-95AB): m/z: 604,2 [M+1].

Ejemplo 29

Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina

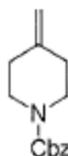


Compuesto 29

10

Ejemplo 29A

4-Metilenpiperidin-1-carboxilato de bencilo

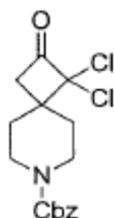


15 Bajo atmósfera de N₂ a ta, se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,00 g, 45,17 mmol) a una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (16,14 g, 45,171 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (5,58 g, 49,69 mmol) en THF (350 ml) de una vez. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 16 °C. La TLC mostró que la reacción se completó. Se vertió el residuo en H₂O. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml x3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1, 5:1) dando el compuesto del título (8,40 g, rendimiento 80,4 %) en forma de un sólido incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,41-7,34 (m, 5 H), 5,17 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 3,55-3,52 (m, 4 H), 2,24-2,21(m, 4 H).

20

Ejemplo 29B

1,1-Dicloro-2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



5

A 15-20 °C, se añadió gota a gota cloruro 2,2,2-tricloroacético (23,58 g, 129,70 mmol) a una mezcla del Ejemplo 29A (6,00 g, 25,94 mmol) y Zn-Cu (30,10 g, 233,46 mmol) en THF (300 ml), después de 0,5 horas se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 20-30°C. Se inactivó la solución de reacción con hielo-agua lentamente y se extrajo entonces con acetato de etilo (250 mlx3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1, 5:1) dando el compuesto del título (3,81 g, rendimiento 42,81 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,42-7,36 (m, 5 H), 5,17 (s, 2 H), 4,21-4,17 (m, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,05-2,98 (m, 2 H), 2,02-1,96 (m, 2 H), 1,87-1,82 (m, 2 H).

10

Ejemplo 29C

2-Oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



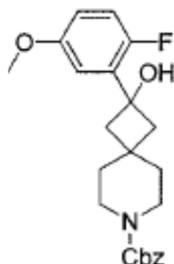
15

Se añadieron Zn en polvo (1,72 g, 26,31 mmol) y NH₄Cl (4,69 g, 87,70 mmol) a una mezcla del Ejemplo 29B (3,00 g, 8,77 mmol) en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 10-20 °C. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (50 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 mlx3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera sat. (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo=30:1, 20:1) dando el compuesto del título (2,12 g, rendimiento 8,44 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 7,40-7,35 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 3,54-3,51 (m, 4 H), 2,85 (s, 4 H), 1,76-1,74 (m, 4 H).

20

Ejemplo 29D

2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



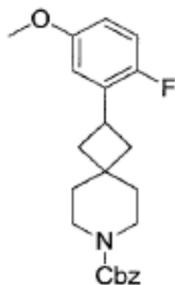
25

Bajo atmósfera de N₂ a -60 °C, se añadió n-butil-litio (249,83 mg, 3,90 mmol) a una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (400 mg, 1,95 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a -60 °C. Se añadió Ejemplo 29C (399,75 mg, 1,46 mmol) a una mezcla de reacción durante 20 minutos a -60 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a -60 °C, se vertió la mezcla de reacción en H₂O (50 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 mlx3), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1, 1:1) dando el compuesto del título (340 mg, rendimiento 43,65 %) en forma de un aceite incoloro.

30

Ejemplo 29E

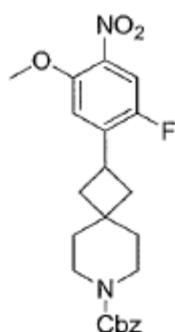
2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



5 Bajo atmósfera de N₂ a ta, se añadió trietilsilano (221,24 mg, 1,90 mmol) a una mezcla del Ejemplo 29D (380 mg, 0,951 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 18 °C. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (20 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 mlx3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera sat. (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 10:1, 3:1) dando el compuesto del título (160 mg, rendimiento 43,86 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS(ESI)(5-95AB): m/z: 384,2 [M+1].

Ejemplo 29F

2-(2-Fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



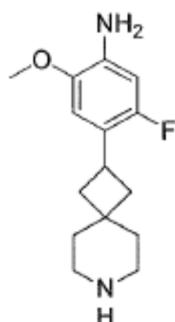
10

A 0-10 °C, se añadió ácido nítrico (268,28 mg, 4,17 mmol) a una mezcla del Ejemplo 29E (160 mg, 0,417 mmol) en AcOH (4 ml) de una vez. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 18 °C. Se vertió la mezcla en H₂O con hielo (20 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (40 mlx3). Se lavo la capa orgánica combinada con salmuera sat. (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo= 2:1) dando el compuesto del título (145 mg, rendimiento 81,10 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI)(5-95AB): m/z: 451,1 [M+Na].

15

Ejemplo 29G

5-Fluoro-2-metoxi-4-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)anilina



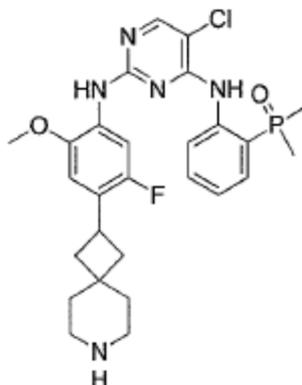
20

Bajo atmósfera de N₂, se añadió Pd/C (40 mg, 10 %) a una mezcla del Ejemplo 29F (148,00 mg, 345,43 μmol) en THF (10 ml). Se hizo el vacío en la solución de reacción y se intercambié por H₂, se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas bajo H₂ (110 kPa) a 10-25 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:metanol= 20:1) dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento 54,76 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI)(5-95AB): m/z: 265,2 [M+1].

25

Ejemplo 29H

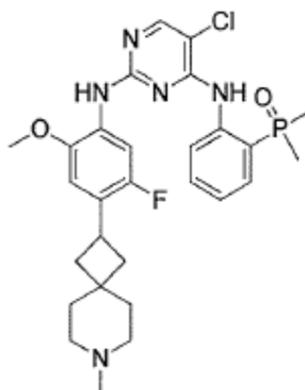
Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



5 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 1M, se reemplazó 2-metoxi-5-(6-metil-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)anilina por 5-fluoro-2-metoxi-4-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)anilina dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, rendimiento 27,21 %. LCMS (ESI)(5-95AB): m/z: 544,2 [M+1].

Ejemplo 29I

Óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina



10

15 Este Ejemplo se preparó según el proceso descrito en el Ejemplo 7, se reemplazó óxido de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina por óxido de (2-((5-cloro-2-((5-fluoro-2-metoxi-4-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)dimetilfosfina dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 42 %. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ, 8,28 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 6,98 (d, J = 6,8, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 8H). LCMS (ESI)(5-95AB): m/z: 558,2 [M+1].

Ensayo bioquímico

Materiales experimentales

20 Enzima: ALK de tipo silvestre, ALK C1156Y y ALK L1196M suministradas por Carna Biosciences (Japón), EGFR T790M/L858R suministrada por Life technology (Madison, WI).

Kit de HTRF: suministrado por Cis-Bio International, con anticuerpo de TK1 marcado con Eu, sustratos polipeptídicos de TK1 marcados con XL665 y biotina.

Instrumento de ensayo: Envision (PerkinElmer).

25 Método experimental

Se diluye el compuesto para ensayar a un gradiente de 3 veces dando así 11 gradientes desde 1 μm a 0,017 nM para la concentración final.

Sistema de mezcla de reacción enzimática de ALK de tipo silvestre de 10 µl: ALK de tipo silvestre 0,5 nM, péptido biotina-TK1 1 µM, ATP 30 µM. Tampón de reacción: Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaV₃VO₄ 0,01 mM. La placa de reacción era una placa Proxiplate 384-Plus blanca (PerkinElmer), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 90 minutos.

5 Sistema de mezcla de reacción enzimática de ALK C1156Y de 10 µl: ALK C1156Y 0,15 nM, péptido biotina-TK1 1 µM, ATP 30 µM. Tampón de reacción: Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaV₃VO₄ 0,01 mM. La placa de reacción era una placa Proxiplate 384-Plus blanca (PerkinElmer), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

10 Sistema de mezcla de reacción enzimática de ALK L1196M de 10 µl: ALK L1196M 0,15 nM, péptido biotina-TK1 1 µM, ATP 30 µM. Tampón de reacción: Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaV₃VO₄ 0,01 mM. La placa de reacción era una placa Proxiplate 384-Plus blanca (PerkinElmer), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Sistema de mezcla de reacción enzimática de EGFR T790M/L858R de 10 µl: EGFR T790M/L858R 0,08 nM, péptido biotina-TK1 1 µM, ATP 20 µM. Tampón de reacción: Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaV₃VO₄ 0,01 mM. La placa de reacción era una placa Proxiplate 384-Plus blanca (PerkinElmer), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

15 Reactivo de detección: Se añadieron 10 µl de reactivo de ensayo a la placa de reacción, la concentración final de anticuerpo fue de 2 nM, de XL665 fue de 62,5 nM. Se llevó a cabo la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. La detección fue por Envision.

Análisis de datos

20 Se transformaron los datos en tasa de inhibición (%) según la siguiente fórmula: (Mín-Relación)/(Máx-Mín)x 100%. Se obtuvo la CI₅₀ según un ajuste de curva de 4 parámetros (Modelo 205 in XLFIT5, iDBS).

Ensayo celular

Materiales experimentales

25 Se adquirieron RPMI1640, suero bovino fetal y solución de de penicilina/estreptomicina en Life Technology (Madison, WI). Se suministraron los reactivos de viabilidad celular luminiscentes Cell Titer-Glo por Promega (Madison, WI). Se suministró la estirpe celular Karpas299 por la European Collection of Cell Cultures (ECACC). Instrumento: Envision (PerkinElmer).

Método experimental

30 En una placa de 384 pocillos se sembraron 2500 células Karpas-299 por pocillo, en volumen de 45 µl, que se incubó durante una noche en incubadora de CO₂ a 37 °C. Se diluyen los compuestos para ensayar 3 veces en gradiente, obteniendo así 10 gradientes desde 2,5 mM a 2,5 µM de concentración, reduplicando orificios dobles. Se añadieron 49 µl de medio por orificio a la placa media. Se transfirió 1 µl de compuesto a la placa media desde la placa donde se diluyó el compuesto a un gradiente y se mezcló totalmente. Se transfirieron adicionalmente 5 µl de líquido a la placa celular desde la placa media. Se incubaron adicionalmente la células durante 72 horas en incubadora de CO₂. Después de 72 horas, se añadieron 25 µl de reactivo de ensayo. Se llevó a cabo la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente y se detectó entonces por Envision.

Análisis de datos

Se transformaron los datos en tasa de inhibición (%) según la siguiente fórmula: (Máx-Muestra)/(Máx-Mín)x 100%. Se obtuvo la CI₅₀ según un ajuste de curva de 4 parámetros (Modelo 205 in XLFIT5, iDBS).

40 La CI₅₀ de inhibición enzimática de ALK, la CI₅₀ de inhibición enzimática de ALK L1196M, la CI₅₀ de inhibición enzimática de ALK C1156Y, la CI₅₀ de inhibición enzimática de EGFR T790M/L858R y la CI₅₀ de ALK de células Karpas-299 de los compuestos de la invención se enumeraron en la Tabla siguiente. Los compuestos con CI₅₀ entre 1 nM y 100 nM se designaron como +++; los compuestos con CI₅₀ entre 101 nM y 1000 nM se designaron como ++ y los compuestos con CI₅₀ superior a 1000 nM se designaron como +.

Compuesto	CI ₅₀ de ALK (nM)	CI ₅₀ de ALK L1196M (nM)	CI ₅₀ de ALK C1156Y (nM)	CI ₅₀ de EGFR T790M/L858R (nM)	CI ₅₀ de ALK de células Karpas-299 (nM)
1	+++	++	++	++	-
2	++	++	++	++	-
3	+++	+++	+++	+++	+++

4	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++	++
7	+++	++	++	++	+
8	+++	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	+++	+++
14	+++	+++	+++	+++	+++
15	+	++	+	+	-
16	++	++	++	+++	+
17	+++	+++	+++	+++	+++
18	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	+
20	+++	+++	+++	+++	+++
21	+++	+++	+++	+++	+++
22	+++	+++	+++	+++	+++
23	+++	+++	+++	+++	+++
24	+++	+++	+++	++	-
25	+++	+++	+++	++	-
26	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	+++	+++	+++	+++
29	+++	+++	+++	+++	+++

Los compuestos 2, 16, 16 y 19 son compuestos de referencia y no son parte de la invención.

Estudio de la eficacia *in vivo*

5 Los datos de eficacia *in vivo* siguientes muestran que los compuestos de la presente invención tienen actividad antitumoral inesperada y un tamaño tumoral reducido tanto en el modelo de xenotrasplante LU-01-0015 de tipo silvestre (PDX) (ratones BALB/c atímicos) fuente de pacientes de cáncer de pulmón como en el modelo de resistencia a Crizotinib LU-01-0319 (ratones BALB/c atímicos) frente al compuesto de referencia AP26113. Por ejemplo, en el modelo de LU-01-0015, después de 16 días desde la administración de compuesto 9, 12, 22, 27, etc. (25 mg/kg), se redujo el volumen tumoral a 34-50 mm³ a partir de 277 m³, pero AP26133 solo a 119 mm³.

10 1. Experimento de eficacia *in vivo* en ratones BALB/c atímicos por implantación subcutánea de xenotrasplante LU-01-0015 (PDX) de pacientes de cáncer de pulmón

Se mantuvieron ratones BALB/c atímicos hembra de 6 a 8 semanas de aproximadamente 18 a 22 g de peso corporal en un entorno especial sin patógenos y en una jaula simple ventilada (5 ratones por jaula). Se desinfectaron los lechos y agua en todas las jaulas antes del uso. Todos los animales tenían libre acceso a dieta de laboratorio comercialmente disponible autorizada estándar. Se suministraron 80 ratones por Shanghai BK Laboratory Animal Co., LTD para el

estudio. Se implantó por vía subcutánea en cada ratón tejido tumoral (20-30 mm³) en el flanco derecho para el crecimiento de tumor. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 250-300 mm³, se inició el ensayo. Se suministraron por vía oral los compuestos de prueba todos los días, 25 mg/kg. Se midió el tamaño tumoral con un calibre bidimensional cada 3 días, se registró el tamaño en mm³ y se calculó por la siguiente fórmula: $V = 0,5a \times b^2$, donde a y b son respectivamente la longitud del diámetro largo y el diámetro corto del tumor. Se determinó la eficacia antitumoral dividiendo el volumen tumoral aumentado medio en animal tratado con compuesto entre el volumen tumoral aumentado medio en animal no tratado.

5

Compuesto de ejemplo	Volumen tumoral (mm ³)							
	0 días	3 días	6 días	9 días	12 días	16 días	19 días	23 días
Vehículo	277	432	506	581	637	815	942	968
Crizotinib	275	297	288	311	340	413	419	439
AP26113	278	207	174	162	142	119	122	119
27	277	158	82	68	49	34	41	35
12	276	199	97	90	58	49	42	32
22	277	234	137	90	68	46	54	41
26	278	235	127	84	55	46	59	53
5	277	259	214	172	117	104	123	124
9	275	158	108	82	58	48	46	43

2. Experimento de eficacia antitumoral *in vivo* en ratones BALB/c atímicos resistentes a crizotinib por implantación subcutánea de tumor de xenotrasplante LU-01-0319 (PDX)

10

Se implantaron en ratones atímicos modelos de tumor de xenotrasplante LU-01-0319 obtenidos inicialmente de muestra clínica mediante resección quirúrgica, que se definieron como el lote P0 (LU-01-0319-P0). El siguiente lote se definió como P1 (LU-01-0319-P1), al que se implantaron tumores de P0. FP3 se recuperó de P2, el siguiente lote se definió como FP4, al que se implantaron tumores de FP3. Después de aproximadamente 2 a 3 semanas, el tamaño tumoral alcanzó aproximadamente 300 mm³ y los ratones portadores de tumor se trataron con Crizotinib. Los tumores crecientes continuos se definieron como modelos antitumorales LU-01-0319. Se usaron para el estudio 75 ratones BALB/c atímicos hembra de 6 a 8 semanas de edad de aproximadamente 18 a 22 g de peso corporal, suministrados por Shanghai BK Laboratory Animal Co., LTD. Se implantaron por vía subcutánea biopsias tumorales (aproximadamente 30 mm³) de LU-01-0319R FP6 en el lado derecho de cada ratón para el crecimiento de tumor. Aproximadamente 2 a 3 semanas desde la implantación, el tamaño tumoral alcanzó aproximadamente 300 mm³ y los ratones portadores de tumor se trataron con Crizotinib (10/25/50/75 mg/kg), la dosis de Crizotinib se varió apropiadamente dependiendo del tamaño tumor. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente ~500 mm³, empezó el ensayo. Se administraron por vía oral una vez al día los compuestos para ensayar. Se midieron los tamaños de tumor dos veces por semana con un calibre en dos dimensiones, y se calcularon con la siguiente fórmula: $V = 0,5a \times b^2$, donde a y b son respectivamente el diámetro largo y el diámetro corto del tumor. Se determinó la eficacia antitumoral dividiendo el volumen tumoral aumentado medio en el animal tratado con compuesto entre el volumen tumoral aumentado medio en animal no tratado.

15

20

25

Compuesto de ejemplo	Volumen tumoral (mm ³)						
	0 días	3 días	7 días	10 días	13 días	17 días	19 días
Vehículo	502	813	948	1236	1382	1807	1934
Crizotinib***	502	708	828	1002	1116	1415	1488
AP26113*	501	656	690	898	1096	1415	1499
AP26113**	502	646	604	593	504	568	508
9*	502	722	859	1101	1218	1441	1521

9**	502	557	416	261	196	133	102
27*	503	689	777	1003	1177	1490	1602
27**	502	650	752	743	705	756	692

* dosificación 3 mg/kg; ** dosificación 10 mg/kg; *** 25 mg/kg

3. Experimento de eficacia *in vivo* en ratones BALB/c atímicos por implantación subcutánea con xenotrasplante LU-01-0319 (PDX) de pacientes de cáncer de pulmón

5 Se mantuvieron ratones BALB/c atímicos hembra de 6 a 8 semanas de aproximadamente 18 a 22 g de peso corporal en un entorno especial sin patógenos y en una jaula simple ventilada (5 ratones por jaula). Se desinfectaron los lechos y agua en todas las jaulas antes del uso. Todos los animales tenían libre acceso a dieta de laboratorio comercialmente disponible autorizada estándar. Se suministraron 80 ratones por Shanghai BK Laboratory Animal Co., LTD para el estudio. Se implantó por vía subcutánea en cada ratón tejido tumoral (20-30 mm³) en el flanco derecho para el crecimiento de tumor. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 250-300 mm³, se inició el ensayo. 10 Se suministraron por vía oral los compuestos de prueba todos los días, 10 mg/kg. Se midió el tamaño tumoral con un calibre bidimensional cada 3 días, se registró el tamaño en mm³ y se calculó por la siguiente fórmula: $V = 0,5a \times b^2$, donde a y b son respectivamente la longitud del diámetro largo y el diámetro corto del tumor. Se determinó la eficacia antitumoral dividiendo el volumen tumoral aumentado medio en animal tratado con compuesto entre el volumen tumoral aumentado medio en animal no tratado.

Compuesto	Volumen tumoral (mm ³)							
	0 días	2 días	6 días	9 días	13 días	16 días	20 días	23 días
Vehículo	372	480	559	715	939	1121	1357	1732
LDK378	373	397	366	350	425	369	329	268
AP26113	371	437	448	485	512	492	457	391
9	371	359	369	301	305	291	203	172

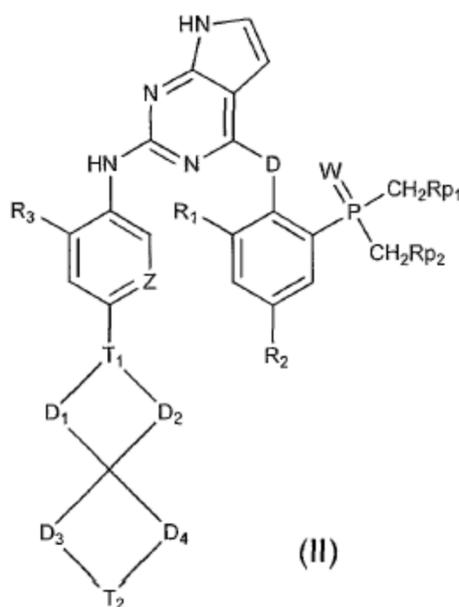
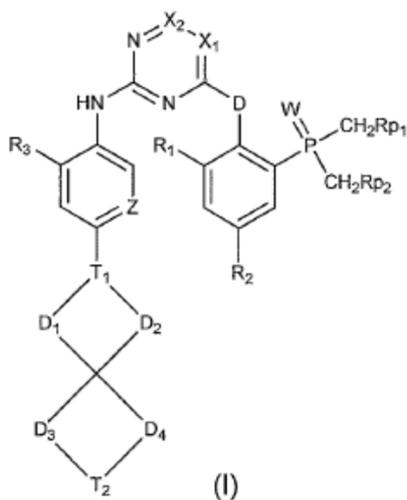
15

Los inhibidores de ALK de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de diversos cánceres incluyendo linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico, linfoma difuso de células B grandes, tumor miofibroblástico inflamatorio, neuroblastoma, carcinoma anaplásico tiroideo y rabdiomiosarcoma. Los inhibidores de ALK pueden usarse como terapia solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en las que,

T_1 se selecciona de N o C(R_{01});

T_2 se selecciona de -N(R_{01})-, O, S(=O)₂ o -CH(N R_{01} R R_{02})-;

10 R_{01} y R_{02} se seleccionan separada e independientemente de H, o alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-
(CH₂)₀₋₃ y heterociclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃ que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, hidroxilos
y/o cianos; en el que el "hetero" es 1, 2 o 3 grupos seleccionados de O, S, N, S(=O)₂ y/o S(=O);

opcionalmente R_{01} y R_{02} en T_2 están ligados conjuntamente al mismo átomo de N formando un anillo de 3-6
miembros, el anillo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, el heteroátomo se selecciona de O, S o N;

cada D_1 - D_4 se selecciona separada e independientemente de -(CR₁R₂)₁₋₃-;

D se selecciona de -N(R_{01}), -O- o -S-;

15 W se selecciona de =O, =S, =N(CN) o =N(OMe);

R_3 se selecciona de R_{03} , OR₀₃ o SR₀₃;

R₀₃ se selecciona de alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ y cicloalquil C₃₋₅-(CH₂)₀₋₃;

Z se selecciona de N o C(R₄);

X₁ se selecciona de C(R_{x1});

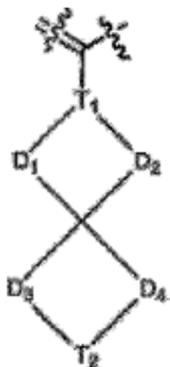
X₂ se selecciona de CH;

5 R_{x1}, R₁, R₂ y R₄ se seleccionan separada e independientemente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂ o alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, ciclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃ o heterociclohidrocarbilo C₃₋₆-(CH₂)₀₋₃ que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, hidroxilos y/o cianos; en el que el "hetero" representa 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S o N;

R_{p1} y R_{p2} se seleccionan separada e independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y halogenoalquilo C₁₋₄;

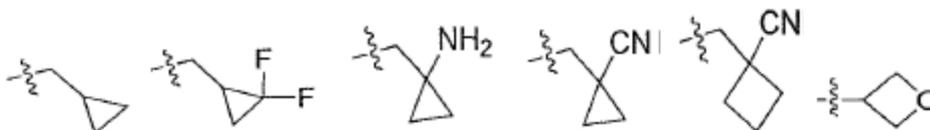
10 opcionalmente, R_{p1} y R_{p2} se ligan conjuntamente con el mismo átomo de P formando un anillo de 5-6 miembros, el anillo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos y el heteroátomo se selecciona de O, S, N o P; y

opcionalmente las posiciones de Z y



pueden intercambiarse.

15 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que R₀₁ y R₀₂ se seleccionan separada e independientemente de H, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN,



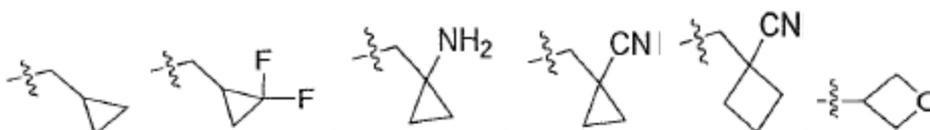
o -CH₂CH₂F.

20 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que R₀₁ se selecciona de CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o



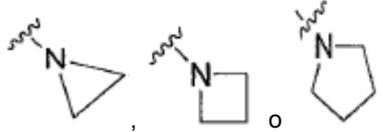
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que R_{p1} y R_{p2} se seleccionan separada e independientemente de H, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ o -CH₂CH₂F.

25 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que R_{x1}, R₁, R₂ y R₄ se seleccionan separada e independientemente de H, CH₃, CD₃, CF₃, CHF₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN,



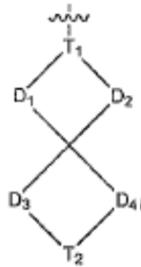
o -CH₂CH₂F.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que NR₀₁R₀₂ en T₂ se selecciona de NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, o



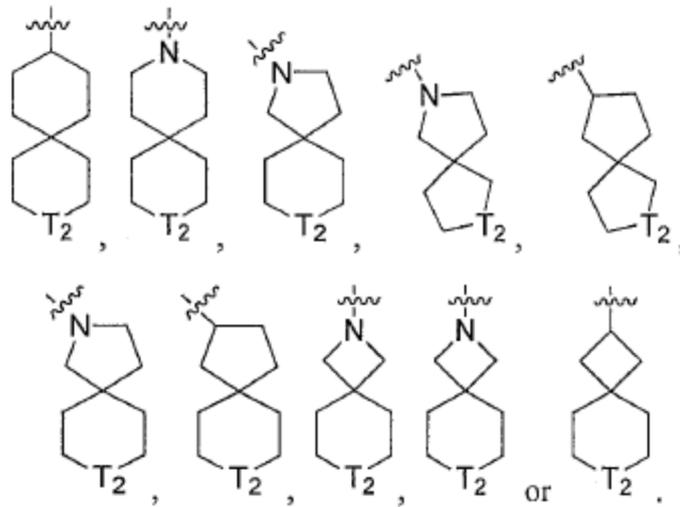
5 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que D, D₁₋₄ o T₂ se seleccionan separada e independientemente de -NH-, -NMe- u -O-; D₁₋₄ o T₂ pueden seleccionarse también de -CH(NCH₃CH₃)-.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que el resto espiro



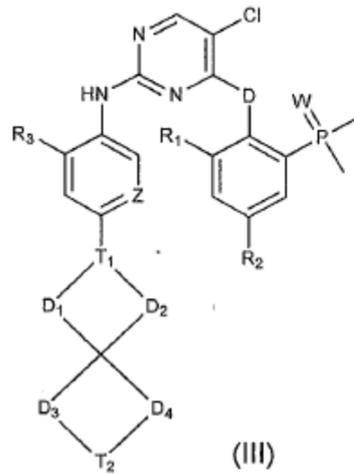
10

se selecciona de



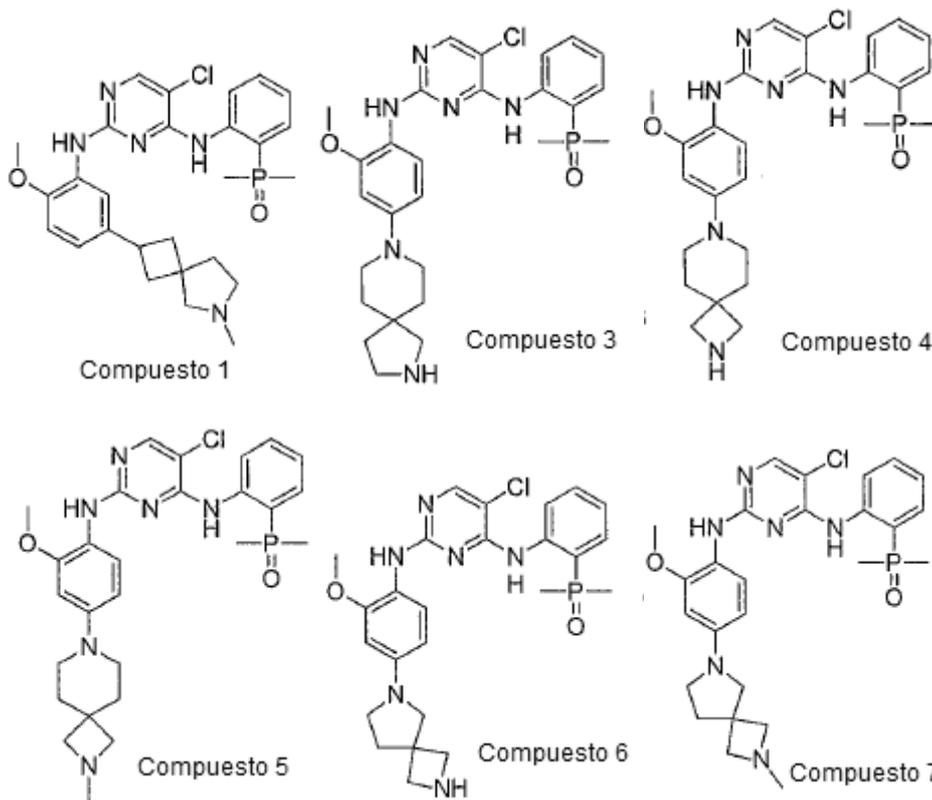
15

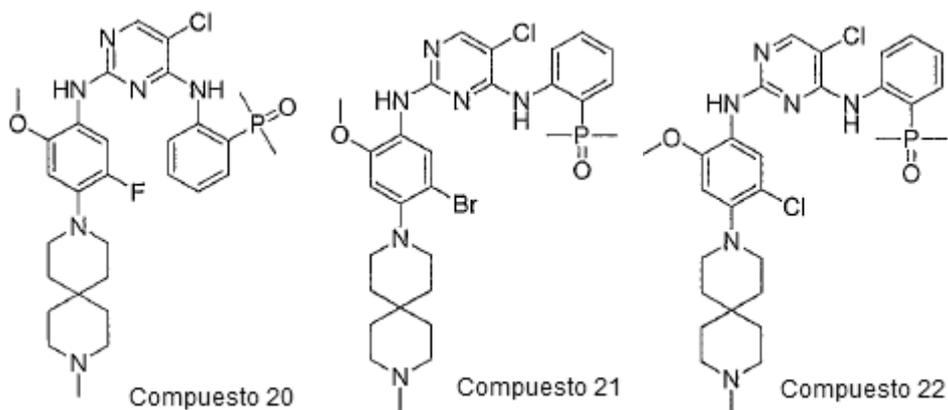
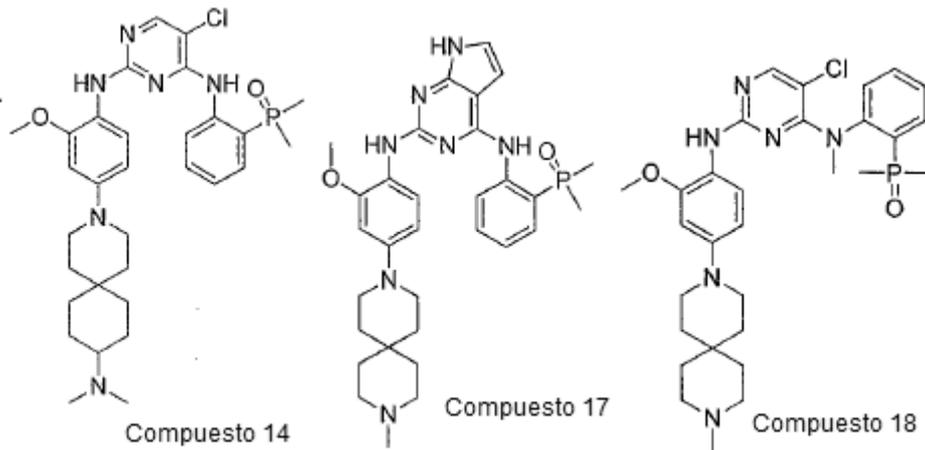
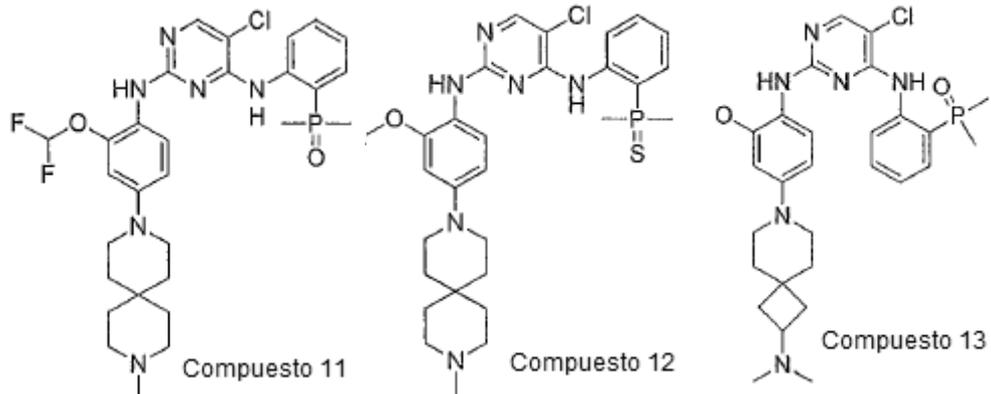
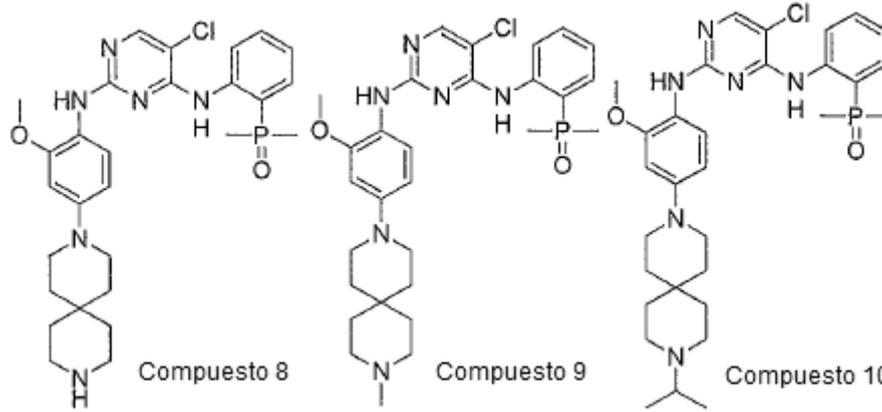
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, que se representa por la fórmula (III):

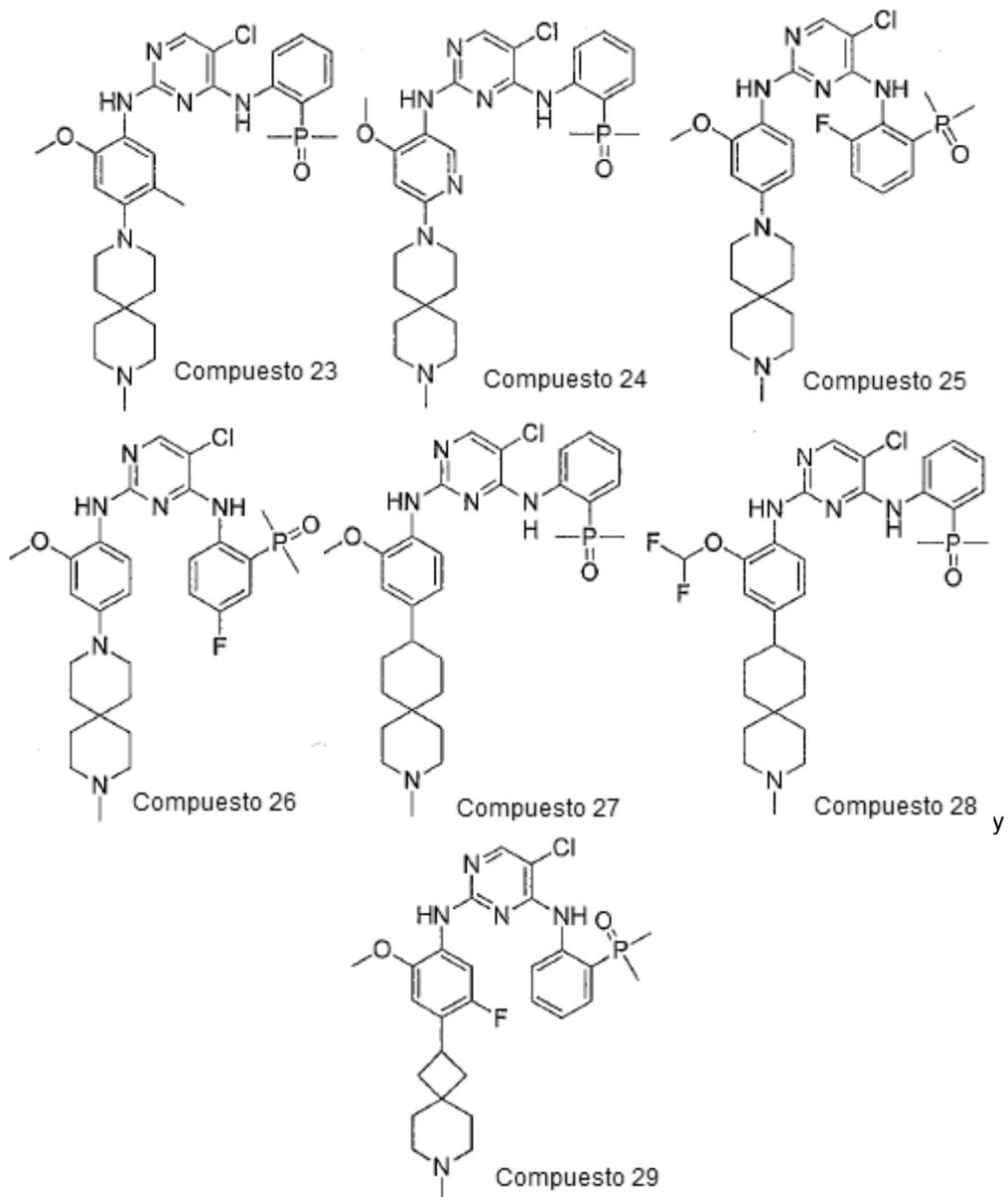


en la que cada variable se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, que se selecciona del grupo consistente en

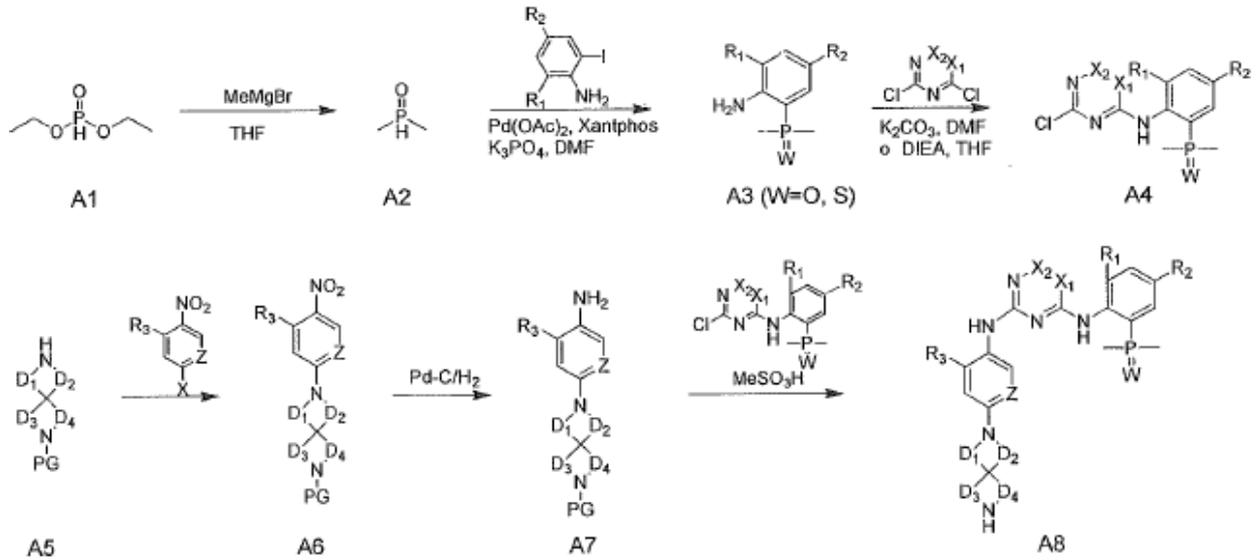




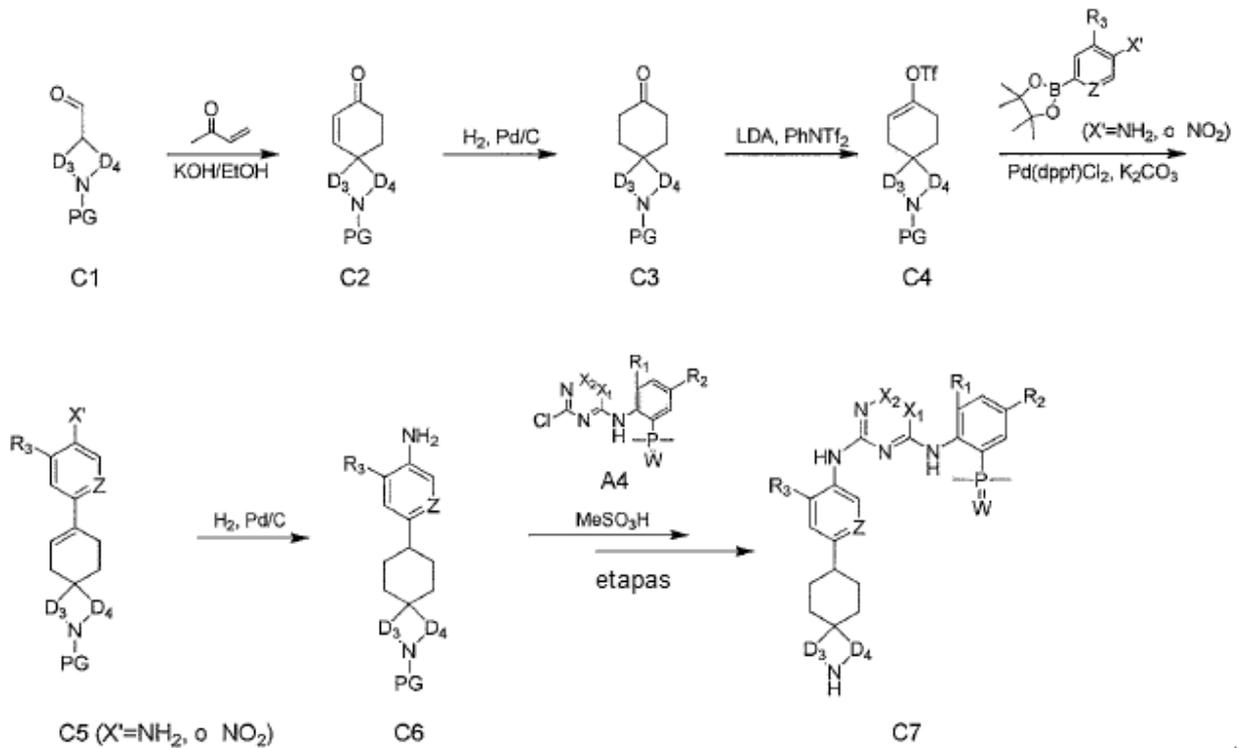


5 11. Un proceso para preparar el compuesto representado por la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en el que T_1 representa N y T_2 representa NH, cuya ruta de preparación se mostró como el esquema A o C:

Esquema A



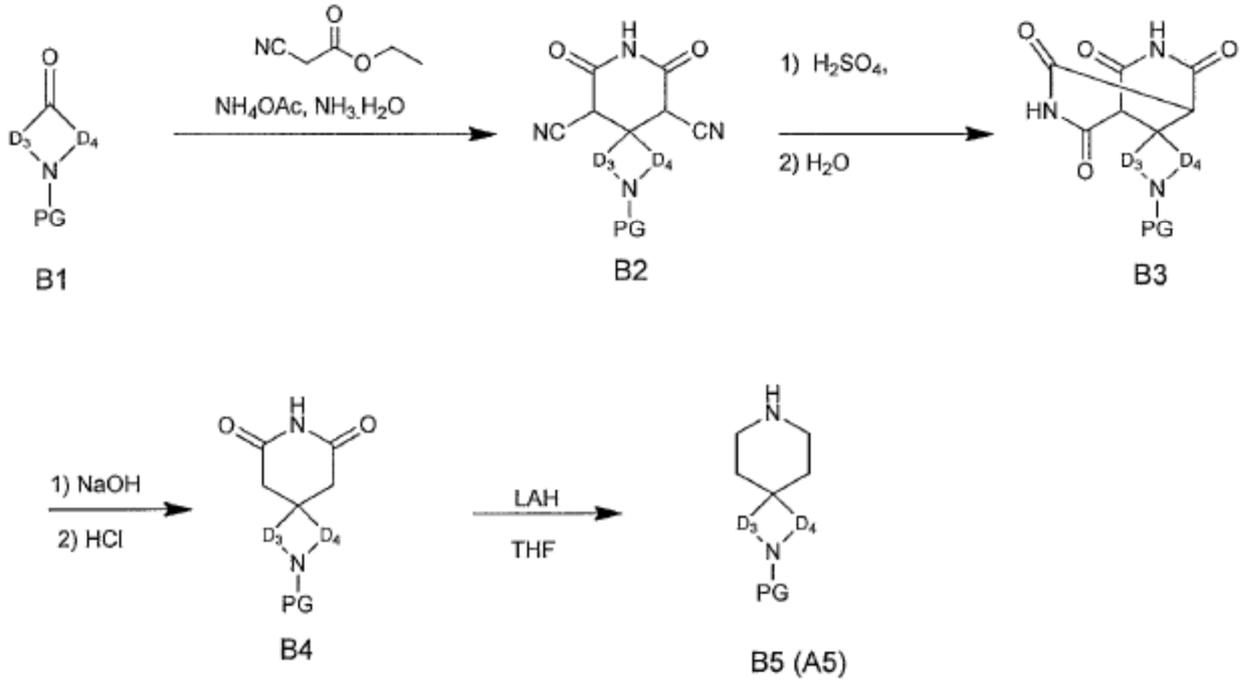
Esquema C



5 en los que PG es un grupo protector de amino, opcionalmente BOC, Bn y Cbz, las demás variables se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. El proceso para preparar el compuesto como se define en la reivindicación 11, en el que el proceso para preparar A5 se muestra como el esquema B:

Esquema B



- 5 13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de cáncer que está relacionado con ALK y/o EGFR y mutaciones de las mismas, o en terapia combinada con inhibidores de ROS1, BRAF, c-MET, HER2, KRAS/MEK, PIK3CA, FDFR, DDR2 y/o VEGFR para tratar el cáncer, o en terapia combinada con citotoxina para tratar el cáncer.