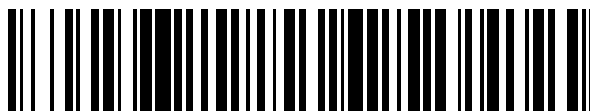


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 324**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 471/20** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/EP2015/000528**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144290**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15709097 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 3122739**

54 Título: **Piridil piperidinas**

30 Prioridad:

**27.03.2014 EP 14001145**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.07.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIAMANN, KAI;**  
**STIEBER, FRANK;**  
**CALDERINI, MICHEL;**  
**BLAGG, JULIAN;**  
**MALLINGER, AURELIE;**  
**WAALBOER, DENNIS;**  
**RINK, CHRISTIAN y**  
**CRUMPLER, SIMON ROSS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

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

ES 2 720 324 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

Piridil piperidinas

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a una serie de novedosos compuestos de piridil piperidina sustituidos, como se expone en las reivindicaciones adjuntas, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer, así como enfermedades inflamatorias o degenerativas, en mamíferos. La presente invención también abarca tales compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, inflamatorias o degenerativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

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

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

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

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

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

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

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

- 45 Otros inhibidores de la ruta Wnt se describen en PCT/EP2013/002966.

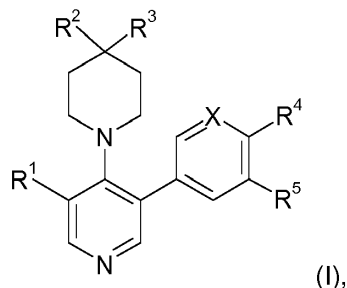
Descripción de la invención.

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

Como resultado, esta invención proporciona novedosos compuestos de piridil piperidina sustituidos o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables, como se expone más adelante en las

reivindicaciones adjuntas, que son inhibidores de la ruta Wnt y son útiles como medicamentos, especialmente para uso en el tratamiento de enfermedades mencionadas más atrás y más adelante.

Los compuestos se definen por la Fórmula (I):



5 en donde:

X es CH o N,

R<sup>1</sup> es LA, Hal o CN,

R<sup>2</sup> es H, Hal, NH<sub>2</sub>, LA, HO(LA)- o NH(LA),

R<sup>3</sup> es CN, CONH<sub>2</sub> o CONH(LA) o

10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el átomo de C al que están unidos, forman un heterociclo no aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, que está sustituido con 1 o 2 grupos oxo, cuyo heterociclo puede estar monosustituido adicionalmente por LA o OH, y cuyo heterociclo puede formar un sistema de anillo condensado con un grupo fenilo o piridilo.

R<sup>4</sup> es Cyc,

15 R<sup>5</sup> es H,

Cyc es un homo- o heterociclo monocíclico, alifático o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede estar mono o disustituidos con oxo, LA, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub> o HO(LA)-, o monosustituido por CA,

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

25 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono sin anillo, en los que se puede reemplazar un átomo del anillo cicloalquilo o cicloalquil alquilo por O, y cuyo cicloalquilo o cicloalquil alquilo puede estar monosustituido por OH, y

Hal es F, Cl, Br o I.

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Más atrás y más adelante, los residuos y los parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa.

30 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I) en la que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos como se expone más adelante en las reivindicaciones adjuntas.

Hal denota flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro, y preferiblemente cloro.

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

"CA" denota por ejemplo ciclopropilo, (ciclopropil)metilo, ciclobutilo, oxetanilo, hidroxiciclopentilo o (ciclopentil)etil.

40 "Cyc" denota, por ejemplo fenilo, oxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, isoxazolidin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- o 6-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, hexahidro-1-, -3-

## ES 2 720 324 T3

o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazin-2- o 3-ilo, piridazin-3- o 4-ilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo.

5 En una realización preferida, los compuestos de la invención se ajustan a las subformulas. 1-3, 5-7 y 9-15 de Fórmula (I), en donde

en Subfórmula 1 X

10 es CH, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-on-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-ilo, 1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-ilo, 4-hidroxi-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, 1,2,8-triaza-espiro[4.5]decan-3-on-ilo, 4-metil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo, (S)-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, (R)-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, 4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo, 4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo, espiro[1,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-3,4'-piperidin]-2-on-ilo, espiro[indolino-3,4'-piperidin]-2-on-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,

15

en Subfórmula 2

X es CH,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el átomo de C al que están unidos, forman 1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo o 4-aza-1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo,

20 en Subfórmula 3

X es CH,

R<sup>4</sup> es piridinilo, 1H-pirazolilo o 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o mono- o independientemente disustituido por LA, CA, OH, o HO(LA)-,

R<sup>5</sup> es H,

25 en Subfórmula 5

X es CH,

R<sup>1</sup> es Cl, F o CF<sub>3</sub>,

en Subfórmula 6

X es CH,

30 R<sup>1</sup> es Cl,

en Subfórmula 7

X es CH,

35 R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,

R<sup>5</sup> es H,

en Subfórmula 9

X es CH,

40 R<sup>2</sup> es LA, Hal o NH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es CN o CONH<sub>2</sub>,

en Subfórmula 10

X es CH,

R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>, metoxi metilo, hidroxi metilo, hidroxi etilo o F,

- R<sup>3</sup> es CN o CONH<sub>2</sub>,  
 en Subfórmula 11  
 X es CH,  
 R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>,
- 5 R<sup>3</sup> es CONH<sub>2</sub>,  
 en Subfórmula 12  
 X es CH,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,  
 en Subfórmula 13  
 X es CH,
- 10
- 15 R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,  
 en Subfórmula 14  
 X es CH,  
 R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,
- 20
- 25 R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, 2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,  
 R<sup>5</sup> es H,  
 en Subfórmula 15
- 30 X es CH,  
 R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,  
 R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>,  
 R<sup>3</sup> es CONH<sub>2</sub>,  
 o
- 35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,
- 40 R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, 2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,  
 R<sup>5</sup> es H,
- 45 y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I).

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 40 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietiláctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfaminico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que conoce un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes con otras sales.

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

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

a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas, incluidas sus mezclas en todas las relaciones,

b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, como se establece además en las reivindicaciones adjuntas, y de los ítems mencionados bajo (a).

Debe entenderse que todas las referencias a los compuestos anteriores y siguientes deben incluir estos ítems.

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

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

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

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

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

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

El uso en el tratamiento contra el cáncer definido más atrás y más adelante puede aplicarse como una monoterapia o puede incluir, además de los compuestos de Fórmula (I) divulgados aquí, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes, tales como la altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucil, clorormucina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, tosilato de improsulfán, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona, apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina;

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

Agentes alteradores del ADN, tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostallicina, pixantrona, laromustina;

Inhibidores de la topoisomerasa, tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán, amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos, tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulin, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, fosbretabulin, tesetaxel:

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

5

Los antibióticos anticancerígenos, tales como la bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicin, zinostatin, zorubicin, daunurobicin, plicamicin, aclarubicin, peplomicin, pirarubicin;

10

Hormonas/Antagonistas, tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelin, histrelin, leuprorelin, megestrol, mitotano, nafarelin, nandrolona, nilutamida, octreotide, prednisolona, raloxifeno, tamoxifen, tiotropin alfa, toremifeno, trilostano, triptorelin, dietilestilbestrol, acolbifeno, danazol, deslorelin, epitiostanol, orteronel, enzalutamida;

15

Inhibidores de la aromataasa, tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona, formestano;

Inhibidores de la quinasa de molécula pequeña, tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurin, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurin, motesanib, neratinib, orantinib, perifosine, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninate, cediranib, apatinib, cabozantinib S-malato, carfilzomib, ibrutinib, icotinib;

20

Fotosensibilizadores. tales como metoxsaleno, porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos, tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, pertuzumab, racotumomab, tabalumab;

25

Citoquinas, tales como aldesleuquina, interferón alfa, interferón alfa2a, interferón alfa2b, tasonermina, teceleuquina, oprelvekin;

30

Conjugados de fármacos, tales como denileukin diftitox, ibritumomab tiuxetan, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab ozogamicin, aflibercept, cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicin, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab, vintafolide;

Vacunas, tales como sipuleucel, vitespen, emepepimut-S, oncoVAX, rindopepimut, troVax, stimuvax;

35

Agentes diversos, tales como alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel, sizofiran, tamibarotene, temsirolimus, talidomida, tretinoin, vismodegib, ácido zoledrónico, talidomida, vorinostat, celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazole, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamine, nimorazole, panobinostat, peretinoin, plitidepsin, pomalidomide, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasin, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina, picibanil, reolisin, clorhidrato de retaspimicina, trebananib, virulizin.

40

Un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica se puede usar en combinación con radioterapia, en donde la cantidad del compuesto o composición farmacéutica está en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención, o composición farmacéutica, en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

45

Por consiguiente, una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica puede administrarse a un mamífero, cantidad que es efectiva en la sensibilización de células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento.

50

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales.



El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, en polvo, cápsulas duras y blandas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede estar entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aspersión.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar recubiertas con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un tinte y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de aplicación mediante jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que se va a tratar y la gravedad de la condición que se va a tratar. Tals dosificación puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

Cuando se usan para tratar enfermedades inflamatorias, degenerativas o hiperproliferativas para los que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente administrado en una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

5 b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos. El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.

A modo de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, y un ingrediente adicional activo para medicamentos en forma disuelta o liofilizada.

Seccion experimental

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

Abreviaturas

Designación	
aq.	Acuoso
ATP	Trifosfato de adenosina
b	Pico ancho
Boc	Carbamato de tert-Butilo
Boc <sub>2</sub> O	Dicarbonato de di-tert-butilo
calc	Calculado
CDCl <sub>3</sub>	Deutero-cloroformo
cHec, CyHex	Ciclohexilo
cHex	Ciclohexano
d	Doblete
dba	Dibencilideno acetona
DCM	Diclorometano
DMAP	4-(Dimetilamino)-piridina
DME	Etilenglicol dimetiléter
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
dppf	Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimid
Eq.	Equivalentes

## ES 2 720 324 T3

Designación	
ESI	Ionización por electroaspersión
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
h, hr	Hora(s)
HMDS	Hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución.
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m	Multiplete
m/z	Relación de Masa a carga
min	Minuto
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Tert.-butil éter de metilo
N	Normal (unidad de concentración)
nd	No determinado
NMP	N-Metil-2-pirrolidinona
RMN, 1H	Resonancia magnética nuclear, protón
PMB	Para metoxi bencilo
q	Cuadruplete (o cuarteto)
Rf	Factor De retención
TA	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete

Designación	
TBAF	Cloruro de Tetrabutilamonio
tert	Terciario
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsilano
UV	Ultravioleta
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

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

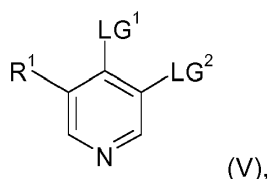
- 5 Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades habituales en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento pueden prepararse fácilmente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos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

- 10 Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de aminas que corresponden a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguida de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y subsecuente evaporación, precipitación o cristalización.

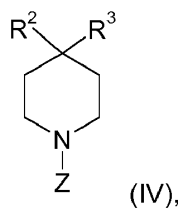
- 15 La invención se ilustrará, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente.

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

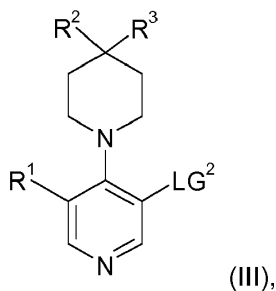
- 25 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos de Fórmula (I) como se expone en las reivindicaciones adjuntas, en donde un compuesto de Fórmula (V)



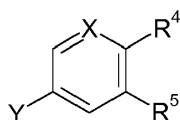
se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (IV)



para producir un compuesto de Fórmula (III)



que luego reacciona adicionalmente con un compuesto de Fórmula (II)



5

para producir un compuesto de Fórmula (I).

LG<sup>1</sup> es un grupo saliente que se usa típicamente en sustituciones aromáticas nucleofílicas, preferiblemente Hal, tal como F, Cl o Br. LG<sup>2</sup> es un grupo reactivo capaz de reaccionar en reacciones de catalizador metálico (por ejemplo, reacción de Suzuki), tal como Cl, Br o I.

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

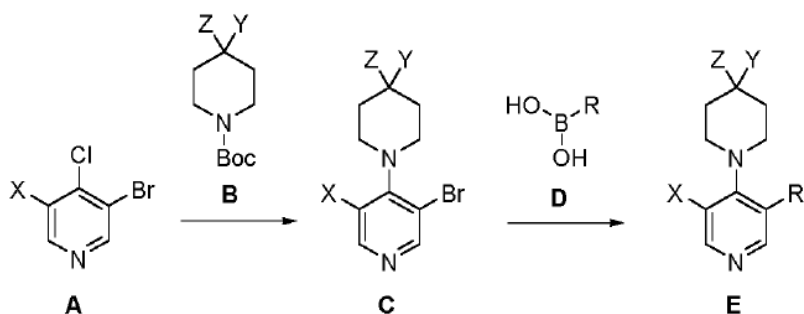
### Ejemplos

Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o las reivindicaciones de ninguna manera.

15 Síntesis química

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

### Esquema General:



Procedimientos generales:

## Procedimiento general A: sustitución aromática nucleófila

- La piridina A (1 eq.) y el derivado de amina B (1 eq.) Se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno (cada tres veces). Se añadieron trietilamina (3 eq.) y NMP seco (o 1-metoxi-2-propanol seco) (0.44 mol/L) y la mezcla se desgasificó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno (cada tres veces). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 220 °C durante 1 h (o hasta que se completó) antes de añadirla gota a gota en agua (10 x cantidad de NMP). El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua para dar un producto crudo. Si el producto no precipitó, entonces la mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante, o el precipitado obtenido de la filtración anterior, se purificó por cromatografía en sílica gel (biotage, DCM/EtOH) para dar el producto como un sólido blanco.

Cuando se usa 1-metoxi-2-propanol como disolvente, la mezcla se concentró directamente bajo vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel.

## Procedimiento general B: acoplamiento cruzado de Suzuki

- La bromopiridina C (1 eq.), El ácido borónico D (1 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 eq.) se cargaron en un vial de microondas. El vial tapado se evacuó utilizando alto vacío y se purgó con nitrógeno (cada tres veces). Se añadieron acetonitrilo desgasificado (0.15 mol/l) y carbonato sódico acuoso desgasificado (0.5 M, 1.4 eq.). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (biotage, DCM/EtOH) para dar el producto.

- Métodos A a la R de manipulación y purificación:

A - La reacción se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.

B - La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.

- C - Evaporación del solvente (rotavapor o biotage V10, remove el azeotrópico del agua con tolueno o secado en alto vacío cuando sea necesario)

D - La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración.

E - Purificación utilizando un cartucho SCX2

F - Purificación por HPLC preparativa (Gilson, gradiente de acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido fórmico)

- G - Purificación por TLC preparativa con DCM/EtOH

H - Purificación por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua)

I - Purificación por cromatografía instantánea sobre sílica con DCM/EtOH

J - Purificación por cromatografía instantánea sobre sílica con DCM/MeOH

K - Purificación por cromatografía instantánea sobre sílica con CyHex/EtOAc

- L - Purificación por cromatografía instantánea sobre sílica con DCM/EtOAc

M - Purificación por trituración con DCM/Et<sub>2</sub>O

N - Purificación por trituración con acetonitrilo.

O - Purificación por trituración con CHCl<sub>3</sub>/CyHex

P - Purificación por trituración con EtOAc

- Q - La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad.

R - La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad.

Métodos de HPLC de la A a la G:

Método de HPLC (A)

Solvente A: agua + 0.05% de ácido fórmico

## ES 2 720 324 T3

Solvente B: acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico

Flujo: 2.0 mL/min, longitud de onda: 220nm

Gradiente:

0.0 min 4 % B

5 2.8 min 100 % B

3.3 min 100 % B

Columna: Chromolith Performance RP-18e 100-3

Método de HPLC (B)

Solvente A: agua + 0.1% TFA

10 Solvente B: acetonitrilo + 0.1% TFA

Flujo: 2.0 mL/min, longitud de onda: 220nm

Gradiente:

0.0 min 1 % B

0.2 min 1 % B

15 3.8 min 100 % B

4.2 min 100 % B

Columna: Chromolith Performance RP-18e 100 x 3 mm

Método de HPLC (C)

Solvente A: agua + 0.1% de ácido fórmico

20 Solvente B: acetonitrilo + 0.08% de ácido fórmico

Flujo: 0.9 mL/min, longitud de onda: 220 nm

Gradiente:

0.0 min 2 % B

1.0 min 100 % B

25 1.3 min 100 % B

Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1.7 µM

Método de HPLC (D)

Solvente A: agua + 0.1% de ácido fórmico

Solvente B: MeOH + 0.1% de ácido fórmico

30 Flujo: 2.0 mL/min, longitud de onda: 254nm

Gradiente:

0.0 min 10 % B

2.5 min 90 % B

3.5 min 90 % B

35 3.8 min 10 % B

4.0 min 10 % B

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50 x 4.6 mm (Merck KGaA)

Método de HPLC (E)

Solvente A: agua + 0.1% de ácido fórmico

Solvente B: MeOH + 0.1% de ácido fórmico

Flujo: 1.5 mL/min, longitud de onda: 254nm

5 Gradiente:

0.0 min 10 % B

2.5 min 90 % B

3.5 min 90 % B

3.8 min 10 % B

10 4.0 min 10 % B

Columna: Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)

Método de HPLC (F)

Solvente A: agua + 0.1% de ácido fórmico

Solvente B: MeOH + 0.1% de ácido fórmico

15 Flujo: 1.5 mL/min, longitud de onda: 220nm

Gradiente:

0.0 min 10 % B

2.5 min 90 % B

3.5 min 90 % B

20 3.8 min 10 % B

4.0 min 10 % B

Columna: Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)

Método de HPLC (G)

Solvente A: agua + 0.1% de ácido fórmico

25 Solvente B: MeOH + 0.1% de ácido fórmico

Flujo: 1.5 mL/min, longitud de onda: 254nm

Gradiente:

0.0 min 10 % B

1.0 min 90 % B

30 3.5 min 90 % B

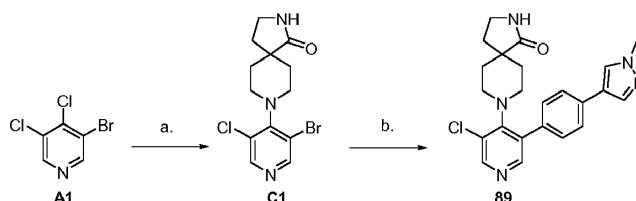
3.8 min 10 % B

4.0 min 10 % B

Columna: Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)

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





a. 8-(3-Bromo-5-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona C1

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento general A. A partir de 3-bromo-4,5-dicloropiridina A1 (1.0 g, 4.41 mmol), boc-2,8-diazaespiro [4,5] decan-1-ona (1.35 g, 5.29 mmol) y trietilamina. (1.8 ml, 13.22 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (11 ml), se aisló el producto del título (1.14 g, 75%) utilizando los métodos de purificación C e I.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.41-3.32 (m, 6H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.68 min - 346 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

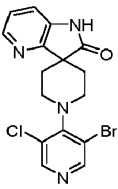
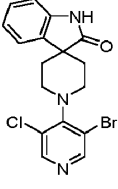
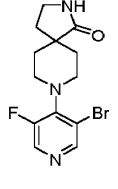
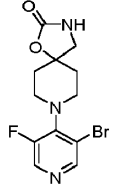
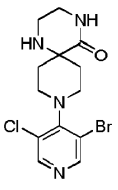
b.8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona 89

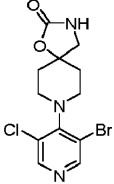
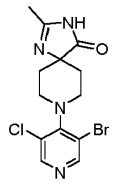
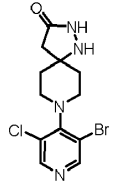
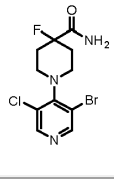
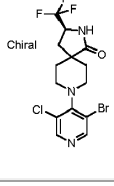
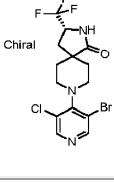
Sintetizado de acuerdo con el procedimiento general B. De 8-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona C1 (250 mg, 0.725 mmol), 1-metil- 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1H-pirazol (268 mg, 0.943 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 30 mg, 0.036 mmol) en acetonitrilo desgasificado (13 ml) y carbonato de sodio acuoso (0.5 M, 2.0 ml, 1.0 mmol), el producto del título (233 mg, 76%) fue aislado usando los métodos de purificación A e I.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3, 2H), 7.28 (d, J=8.3, 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (t, J=6.8, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 2H). HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O, calc 422.1742, encontrado 422.1730, Rt = 2.37 min (Método de HPLC E).

Tabla 1: Intermedios C1 a C16 preparados de acuerdo con el Procedimiento General A

No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT	
C1		3-bromo-4,5-dicloropiridina	boc-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.41-3.32 (m, 6H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H)	344/ 346	2.68 (E)
C2		3-bromo-4,5-dicloropiridina	2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona	D	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11.18 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H)	358/ 360	2.50 (E)
C3		3,4,5-tricloropiridina	2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona	E, P	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8.27 (s, 2H), 8.26 (bs, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H)	314/ 316	2.43 (D)

No	Estructuras	Material de partida		Método de purificación	RMN	MS	RT
C4		3-bromo-4,5-dicloropiridina	Dihidrocloruro de espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona	D, J	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.8, 1.5, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.19 (dd, J=7.8, 1.5, 1H), 7.15 (dd, J=7.8, 4.8, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.10 (m, 4H)	393/ 395	2.91 (E)
C5		3-bromo-4,5-dicloropiridina	2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de tert-butilo	C, J	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6, 1H), 7.26 (td, J=7.8, 1.1, 1H), 7.09 (td, J=7.6, 1.1, 1H), 6.94 (d, J=7.8, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H)	394/ 396	3.21 (E)
C6		3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina	boc-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J=3.6, 1H), 6.88 (bs, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.8, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.58-1.53 (m, 2H)	328/ 330	2.55 (E)
C7		3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina	Acetato de 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.3, 1H), 6.22 (bs, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H)	330/ 332	2.32 (E)
C8		3-bromo-4,5-dicloropiridina	tert-butilo-5-oxo-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato	D, I	1H RMN (500 MHz, DMSO) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.56 (td, J=11.0, 2.2, 2H), 3.15 (td, J=11.0, 2.2, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.85 (t, J=4.6, 2H), 2.36 (bs, 1H), 2.12 (td, J=12.8, 4.6, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).	359/ 361	1.44 (E)

No	Estructuras	Material de partida		Método de purificación	RMN	MS	RT
C9		3-bromo-4,5-dicloropiridina	Acetato de 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	D		346/ 348	1.91 (B)
C10		3-bromo-4,5-dicloropiridina	2-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-en-4-dihidrocloruro	A	-	359/ 361	1.65 (A)
C11		3-bromo-4,5-dicloropiridina	1,2,8-Triazaespiro[4.5]decan-3-ona	C, A, J	-	345/ 347	1.66 (A)
C12		3-bromo-4,5-dicloropiridina	Tert-butil éster del ácido 4-Carbamoil-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico	C, A J	-	336/ 338	1.93 (A)
C13		3-bromo-4,5-dicloropiridina	Tert-butil éster del ácido (S)-1-Oxo-3-trifluorometil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxílico	C, B	-	412/ 414	2.26 (A)
C14		3-bromo-4,5-dicloropiridina	Tert-butil éster del ácido (R)-1-Oxo-3-trifluorometil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxílico	C, B	-	412/ 414	2.24 (A)

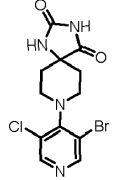
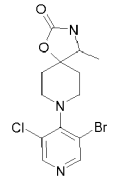
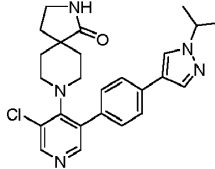
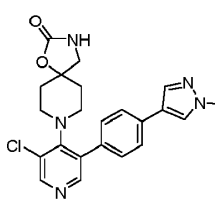
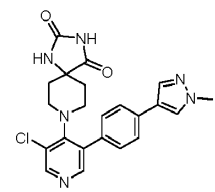
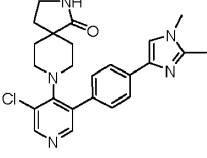
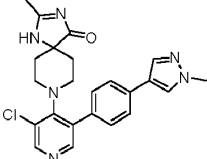
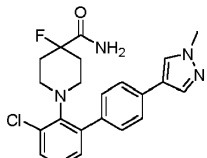
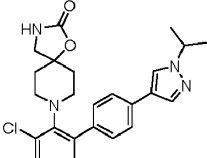
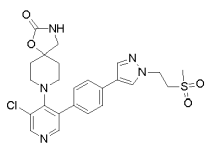
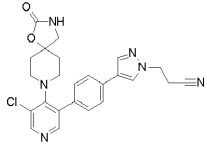
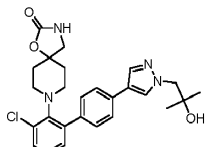
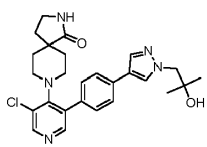
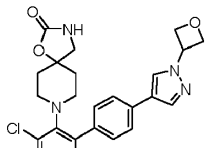
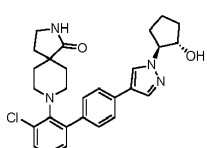
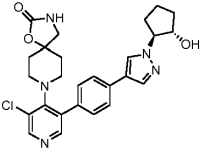
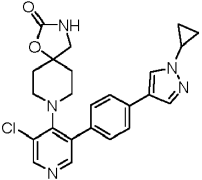
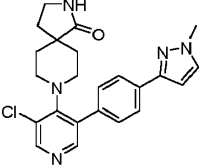
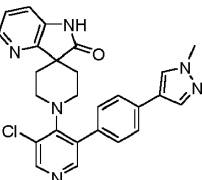
No	Estructuras	Material de partida		Método de purificación	RMN	MS	RT
C15		3-bromo-4,5-dicloropiridina	1,3,8-Triaza-espiro[4.5]decano-2,4-hidrocloruro	D	-	359/ 361	1.75 (A)
C16		3-bromo-4,5-dicloropiridina	4-Metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	D	-	360/ 362	1.93 (A)

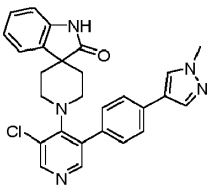
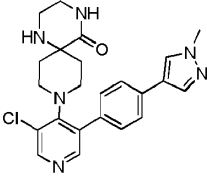
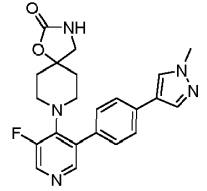
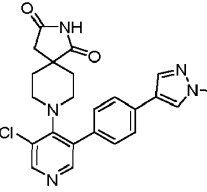
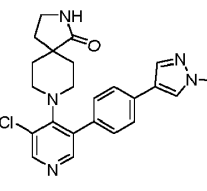
Tabla 2: Ejemplos E preparados de acuerdo con el Procedimiento General B.

No	Estructuras	Material de partida		Método de purificación	RMN	MS	RT
6		C1	1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	Q, J	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 4.52 (hept, J=6.7, 1H), 3.11 (t, J=6.8, 2H), 3.04 (dt, J=12.7, 3.8, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.72 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.46 (d, J=6.7, 6H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).	450	2.08 (B)
9		C9	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	R, H	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 4H)	424	1.92 (B)
13		C15	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, H	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.61 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).	437	1.83 (B)

No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT
18		C1	1,2-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol	Q, H	437	1.64 (B)
20		C10	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	R, H	435	1.63 (A)
25		C12	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, H	414	1.61 (A)
36		C9	1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	Q, J	452	2.04 (B)
39		C9	1-(2-metanosulfonil-etil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol	Q, H	516	1.57 (A)

No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT
40		C9	3-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propionitrilo	Q, H	463	1.62 (A)
43		C9	2-metil-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propan-2-ol	C, H	482	1.62 (A)
47		C1	2-metil-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propan-2-ol	B, J	480	1.91 (B)
55		C9	1-(oxetan-3-il)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol	B, H	466	1.64 (A)
56		C1	(rac)-2-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentanol	C, H	492	1.65 (A)

No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT
57		C9  (rac)-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il}-ciclopentanol	C, H	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 2H)	494	1.70 (A)
60		C9  1-ciclopropilo-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	B, H	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).	450	1.70 (A)
67		C1  1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl3) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.2, 2H), 7.43 (d, J=2.2, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 2H), 6.61 (d, J=2.2, 1H), 6.10 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.9, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.97 (t, J=6.9, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 2H)	422	1.58 (G)
68		C4  1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl3) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.23 (dd, J=4.6, 1.9, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1, 2H), 7.41 (d, J=8.1, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.49-3.30 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H)	471	2.61 (E)

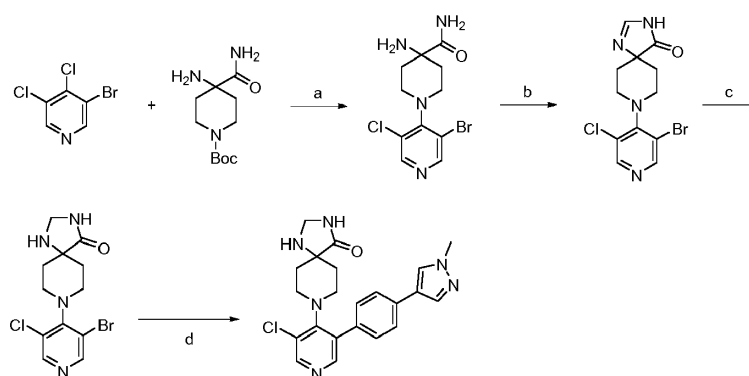
No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT	
69		C5	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I, P	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.2, .72H), 7.40 (d, J=8.2, 2H), 7.33 (bs, 1H), 7.30 (d, J=7.4, 1H), 7.22 (td, J=7.4, 1.2, 1H), 7.04 (td, J=7.4,0.9, 1H), 6.86 (d, J=7.4, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 4H)	470	3.01 (E)
71		C8	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I, E	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2, 2H), 7.32 (d, J=8.2, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 6H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H)	437	1.78 (E)
79		C7	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.28 (d, J=4.0, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.2, 2H), 7.41 (d, J=8.2, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H)	408	2.07 (E)
86		C2	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	C, I	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11.12 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (d, J=8.2, 1H), 7.34 (d, J=8.2, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.85-1.7 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 2H)	436	2.31 (E)
89		C1	1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol	A, I	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3, 2H), 7.28 (d, J=8.3, 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (t, J=6.8, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)	422	2.37 (E)



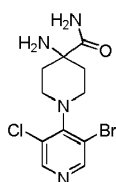
No	Estructuras	Material de partida	Método de purificación	RMN	MS	RT	
90		C3	4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina	C, I, F	1H RMN (500 MHz, CDCl3) ppm = 8.44 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.18 (d, J=8.7, 2H), 6.99 (d, J=8.7, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.51-1.79 (m, 2H)	441	2.20 (D)
97		C16	8-(3-cloro-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1 H-pirazol	Flash chromatography (MeOH/EtOAc)	-	438	1,70 (A)
100		97		Chiral HPLC	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	438	1,69 (A)

Preparación de compuestos que no siguen el esquema general.

#### 4. Preparación de derivados de 8-(3-cloropiridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona 88



#### 5 4a. 4-Amino-1-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)piperidin-4-carboxamida

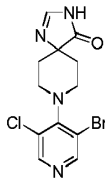


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-4,5-dicloropiridina y tert-butil-4-amino-4-carboxamidopiperidin-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento general A y se purificó mediante los métodos de

## ES 2 720 324 T3

purificación D e I.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO) ppm = 8.53 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.54 (td,  $J=12.2, 3.0, 2\text{H}$ ), 3.09 (td,  $J=12.2, 3.0, 2\text{H}$ ), 2.08 (td,  $J=12.9, 4.3, 2\text{H}$ ), 1.93 (s, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H). HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrClN}_4\text{O}$ , calc 333.0112, encontrado 333.0110, Rt = 1.12 min (Método de HPLC E).

4b. 8-(3-Bromo-5-cloropiridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-en-4-ona

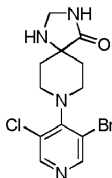


5

Se disolvió 4-amino-1-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il) piperidin-4-carboxamida (150 mg, 0.450 mmol) en ortoformiato de trietilo (0.6 ml, 0.450 mmol) y ácido acético (0.3 ml, 0.450 mmol) utilizando un calentamiento suave con una pistola de calor. El vial se purgó con argón, se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel (biotage, DCM/EtOH) para dar el producto (124 mg, 80%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H). HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrClN}_4\text{O}$ , calc 342.9956, encontrado 342.9952, Rt = 2.46 min (Método de HPLC E).

10

4c. 8-(3-Bromo-5-cloropiridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

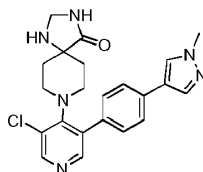


15

A una solución de 8-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro [4.5] dec-1-en-4-ona (173 mg, 0.503 mmol) en MeOH (5 mL) y DCM (3 mL) se añadió borohidruro de sodio (38.1 mg, 1.007 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detuvo con NaOH 0.5 M y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El aceite de color marrón resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (biotage, DCM/EtOH) para dar el producto (150 mg, 86%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.20 (bs, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.57 (td,  $J=12.7, 3.2, 2\text{H}$ ), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.19 (td,  $J=12.7, 3.2, 2\text{H}$ ), 1.96 (bs, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H). HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClN}_4\text{O}$ , calc 345.0112, encontrado 345.0107, Rt = 1.78 min (Método de HPLC E).

20

4d. 8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona 88



25

El producto del título se preparó haciendo reaccionar 8-(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro [4.5] decan-4-ona y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento general B y purificado por los métodos de purificación C, I, E y M.

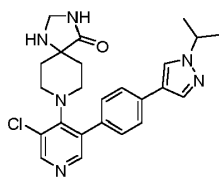
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=8.2, 2\text{H}$ ), 7.30 (d,  $J=8.2, 2\text{H}$ ), 6.43 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.96 (t,  $J=10.5, 2\text{H}$ ), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.45 (t,  $J=10.5, 2\text{H}$ ). HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$ , calc 423.1695, encontrado 423.1691, Rt = 1.94 min (Método de HPLC E).

30

Usando los mismos procedimientos, el compuesto 78 se sintetizó usando el ácido borónico 1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1H-pirazol.

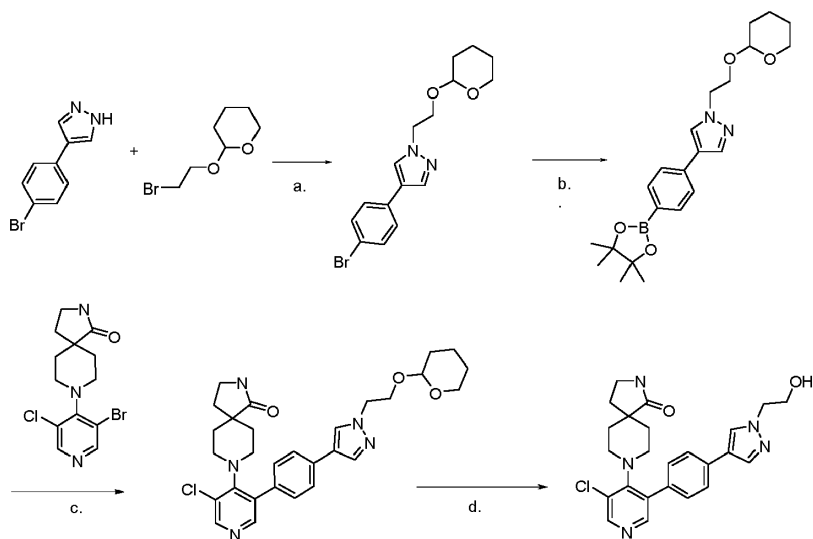
35

8-{3-Cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona 78

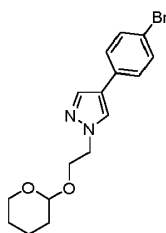


5 1H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.8, 1H), 7.76 (d, J=0.8, 1H), 7.60 (d, J=8.2, 2H), 7.30 (d, J=8.2, 2H), 6.47 (bs, 1H), 4.57 (p, J=6.7, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.13 (dt, J=12.4, 3.2, 2H), 2.95 (dt, J=12.4, 3.2, 2H), 2.04 (dt, J=12.8, 4.4, 2H), 1.59 (d, J=6.7, 3H), 1.57 (d, J=6.7, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 2H). HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O, calc 451.2008, encontrado 451.1997, Rt = 2.33 min (Método de HPLC E).

6. Preparación de 8-(3-cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



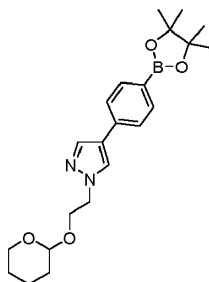
6a. 4-(4-Bromo-fenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol



10

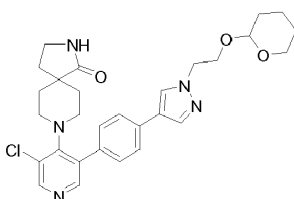
15 Se disolvió 4-(4-bromofenil)pirazol (2.00 g, 8.97 mmol) en acetonitrilo (300 ml). Se agregaron carbonato de cesio (4.38 g, 13.4 mmol) y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (96%, 2.54 g, 11.7 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 24 horas a 70 °C. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional para producir un aceite de color amarillo (pureza del 94%, 3.10 g, 8.31 mmol, 93%). LC/MS (Método B): Rt 2.52 min, (M+H) 353.

6b. 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol



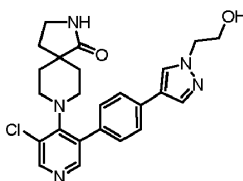
5 4-(4-bromo-fenil)-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol (94%, 3.10 g, 8.31 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se añadieron bis(pinacolato)diboron (4.22 g, 16.6 mmol), acetato de potasio (2.45 g, 24.9 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (664 mg, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se evaporó. El residuo de color marrón oscuro se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para producir 2.35 g (94% de pureza, 5.55 mmol, 67%) de un aceite de color amarillo viscoso. LC/MS (Método B): Rt 3.17 min, (M+H) 399.

6c. 8-[3-Cloro-5-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



10 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (1.20 g, 3.10 mmol) se suspendió en acetonitrilo (100 ml). Se añadieron 1-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (94% de pureza, 1.97 g, 4.65 mmol), solución de carbonato de sodio (0.5 M, 12.4 ml, 6.20 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (127 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se filtró bajo presión reducida a través de celite y se evaporó hasta sequedad. El residuo de color marrón se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar 1.00 g (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color miel. LC/MS (Método B): Rt 2.22 min, (M+H) 536.

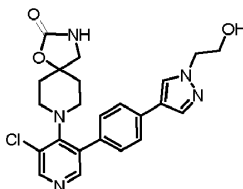
15 6d. 8-(3-Cloro-5-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona 5



20 8-[3-cloro-5-(4- {1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (1.00 g, 1.87 mmol) se disolvió en DCM SeccoSolv® (40 ml) y se trató con HCl en dioxano (4 M, 1.85 ml, 7.39 mmol). Se formó un precipitado de color beige y la suspensión se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró y el residuo se lavó con DCM. El residuo se disolvió en agua y se trató con carbonato de sodio. Se formó un precipitado de color marrón. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de un separador de fases. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH). El residuo sólido se cristalizó a partir de éter dietílico/acetonitrilo, se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener un sólido blanquecino (449 mg, 55%). 1H RMN (500 MHz, DMSO) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.95 (d, J=1.0, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J=12.8, 2H). LC/MS (Método B): Rt 1.80 min, (M+H) 452.

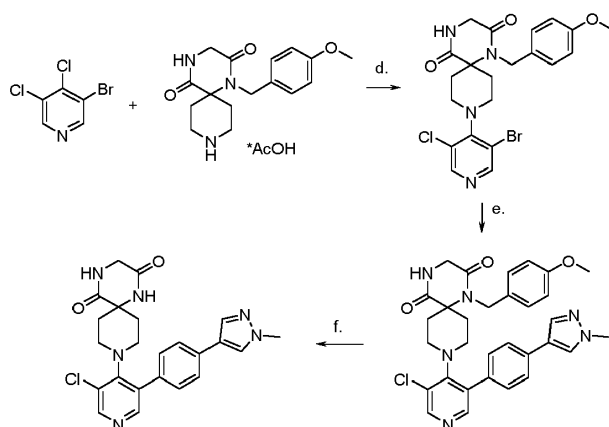
25 30 Por analogía con este procedimiento, el compuesto 15 también se sintetizó a partir del intermedio C9.

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

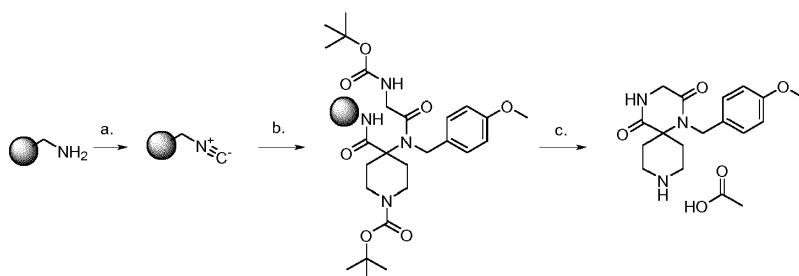


35 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.6, 2H), 3.78 (t, J=5.6, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.03 - 2.86 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 4H). LCMS (Método B): Rt 1.75 min, (M+H) 454.

7. Preparación de 9-[3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona 17



Preparación de acetato de 1-(4-metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona



5 Por analogía con los métodos reportados en Habashita, Hiromu; Kokubo, Masaya; Hamano, Shin-ichi; Hamanaka, Nobuyuki; Toda, Masaaki; Shibayama, Shiro; Tada, Hideaki; Sagawa, Kenji; Fukushima, Daikichi; Maeda, Kenji; Mitsuya, Hiroaki, *J. Med. Chem.* 2006, 4140-4144.

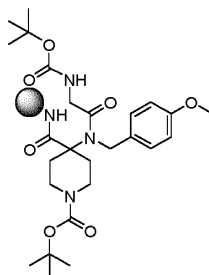
7a. Resina de Metilen-isonitrilo



10 La resina de aminometil poliestireno (2.00 g, 2.86 mmol) se lavó con DMF (20 ml x 2) y se suspendió en una mezcla de DMF (20 ml) y formiato de etilo (30 ml). La suspensión se calentó hasta 70 °C sin agitar durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la resina se filtró y se lavó con DMF (2 x 25 ml), DCM (4 x 25 ml), MeOH (4 x 25 ml) y DCM (4 x 25 ml). La resina se secó bajo presión reducida para dar la resina de aminometil N-formilada. La resina se suspendió en DCM (50 ml) y se trató sucesivamente con trietilamina (2.38 ml, 17.2 mmol), tetracloruro de carbono (1.67 ml, 17.2 mmol) y trifenilfosfina (4.50 g, 17.2 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C sin agitar durante 2 h.

15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la resina se filtró y se lavó con DCM (4 x 50 ml), MeOH (2 x 50 ml) y DCM (4 x 50 ml). La resina se secó bajo presión reducida para dar la resina de metileno-isonitrilo de color amarillo (2.70 g, 2.86 mmol).

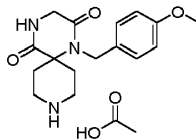
7b. Tert-butil éster del ácido unido al polímero 4-[(2-tert-butoxicarbonilamino-acetil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico



20 La resina de metileno-isonitrilo (2.70 g, 2.86 mmol) se lavó con THF/MeOH (1:1, 40 ml) y la resina se suspendió en THF/MeOH (1: 1, 40 ml). Se agregaron 1-Boc-4-piperidona (2.85 g, 14.3 mmol), 4-metoxibencilamina (1.96 g, 14.3 mmol) y N-(tert-butoxicarbonil)-glicina (2.51 g, 14.3 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C, sin agitación, durante 2 días.

25 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la resina se filtró y se lavó con MeOH/THF (1: 1, 3 x 50 ml) y DCM (4 x 50 ml). La resina se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.0 g, 100 ml). %) como una resina de color amarillo.

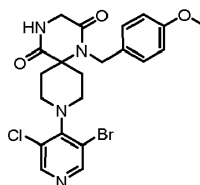
## 7c. Acetato de 1-(4-Metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona



5 tert-butil éster de ácido 4-[(2-tert-butoxicarbonilamino-acetil)-(4-metoxibencil)-amino]-4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico unido al polímero (3.50 g, 2.50 mmol) se suspendió en DCM. A 0 °C, se añadió ácido trifluoroacético (7 ml), la mezcla se dejó calentar hasta TA y se continuó agitando durante 4 h. Después de la filtración, la resina se lavó con DCM (3 x 40 ml), tolueno (2 x 40 ml) y ácido acético 1.25 M en tolueno (50 ml). La resina se suspendió en ácido acético 1.25 M en tolueno (50 ml) y se calentó a reflujo durante 2 días.

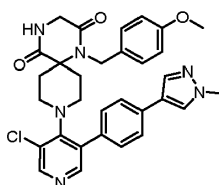
10 La resina se filtró y se lavó con DCM/MeOH (1:1, 2 x 40 ml). Los filtrados se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se trató lentamente con dietil éter. El precipitado resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para dar como resultado el compuesto del título (560 mg, 54%) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (Método B): Rt 1.69 min, (M+H) 304.

## 7d. 9-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona



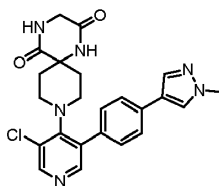
15 3-bromo-4,5-dicloro-piridina (250 mg, 1.10 mmol) y acetato de 1-(4-metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro [5,5] undecano-2,5-diona (Se disolvieron 400 mg, 1.10 mmol) en NMP (8 ml) y trietilamina (0.46 ml, 3.31 mmol) y se agitaron durante 1 hora a 220 °C bajo irradiación de microondas. La mezcla se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso (que contenía NMP) se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH). El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con dietiléter (35 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 33%) como un sólido blanquecino. LC/MS (Método B): Rt 2.43 min, (M+H) 495.

20 7e. 9-[3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona



25 9-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro [5.5]undecano-2,5-diona (90.0 mg) , 0.18 mmol) y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (77.7 mg, 0.27 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (4 ml). Se agregaron solución de carbonato de sodio (0.5 M, 0.73 mL, 0.36 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.44 mg, 0.01 mmol). El recipiente de microondas se cerró, se desgasificó y se lavó con nitrógeno y se agitó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 120 °C. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (61.0 mg, 59%) como un sólido blanco. LC/MS (Método B): Rt 2.38 min, (M+H) 685.

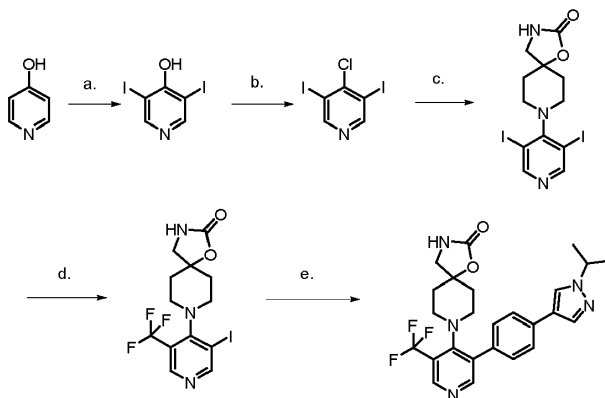
30 7f. 9-[3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona 17



35 Una mezcla de 9- {3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,9-triaza-espiro[5.5] undecano-2,5-diona (61.0 mg, 0.11 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua). Las fracciones que contenían

el producto se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (32.2 mg, 52%) como escamas blancas. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.93 (d, J=0.8, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, J=2.3, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H). LC/MS (Método B): Rt 1.73 min, (M+H) 451.

- 5 10. Preparación de 8-{3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 38



10a. 3,5-Diyodo-piridin-4-ol



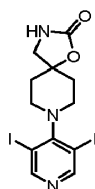
- 10 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 litros, 1,4-dihidropiridin-4-ona (50.0 g, 0.50 mol) y N-yodosuccinimida (232 g, 1.00 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (1 l). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y luego se filtró y se lavó con acetonitrilo (150 ml). El sólido de color amarillo claro se secó a 60 °C bajo presión reducida durante 15 h para obtener 165 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método B): Rt 1.34 min, (M+H) 348.

- 15 10b. 4-Cloro-3,5-diyodo-piridina



- 20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l, se suspendió 3,5-diyodo-piridin-4-ol (150 g, 432 mmol) en DMF (1 l). A esta mezcla se le añadió gota a gota a 70 °C cloruro de fosforilo (39.7 ml, 432 mmol) (reacción ligeramente exotérmica). La mezcla se calentó adicionalmente hasta 95 °C durante 30 min. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 6 l de agua con hielo. Se formó un precipitado de color beige. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> lentamente hasta que no se observó más formación de gas. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 l). El residuo se suspendió en acetonitrilo (800 ml) y se filtró de nuevo. El residuo se lavó con acetonitrilo (100 ml) y se secó a 60 °C bajo presión reducida durante 15 h para producir 142 g (95% de pureza, 85%) de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. LC/MS (Método B): Rt 3.06 min, (M+H) 366.

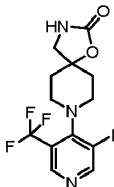
- 25 10c. 8-(3,5-diyodo-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona



- 30 En un recipiente de microondas, 4-cloro-3,5-diyodo-piridina (95% de pureza, 1.00 g, 2.63 mmol) y acetato de 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (0.68 g, 3.15 mmol) se suspendieron en NMP (10 ml) y trietilamina (1.10 ml, 7.88 mmol). La mezcla se agitó bajo irradiación de microondas 8 veces durante 2 horas a 220 °C. La mezcla se vertió en agua (1 l). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (100 ml). Se volvió a disolver en DCM (80 ml), se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH). El residuo obtenido después de la evaporación se suspendió en DCM (15 ml) y se diluyó con éter dietílico (50 ml). El precipitado se separó

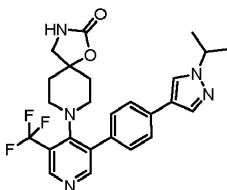
por filtración y se lavó con dietil éter (30 ml). Se secó a 60 °C bajo presión reducida durante 3 h para producir el compuesto del título (2.12 g, 20%) como un sólido blanco. LC/MS (Método B): Rt 2.19 min, (M+H) 486.

10d. 8-(3-Yodo-5-trifluorometil-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona



5 Se evaporó un vial de Schlenck que contenía fluoruro de plata (I) (281 mg, 2.21 mmol) y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadieron DMF (35 ml) y (trifluorometil) trimetilsilano (98%, 0.40 ml, 2.65 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión de color marrón resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cobre en polvo fino (tamaño de partícula <63 µm, 212 mg, 3.33 mmol) y la suspensión de color rojo oscuro resultante se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió verde y se formó un precipitado de plata en la pared del recipiente. Se añadió 8-(3,5-diiodo-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro [4,5] decan-2-ona (1.00 g, 1.99 mmol) y la suspensión se agitó a 90 °C durante 3h. La suspensión verde se diluyó con DMF (20 ml), se filtró sobre Celite y se lavó con DMF (5 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con dietil éter (25 ml). El precipitado de color naranja resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (8 ml). El precipitado se desechó. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (498 mg, 46%) en forma de cristales aceitosos de color naranja. LC/MS (Método B): Rt 2.58 min, (M+H) 428.

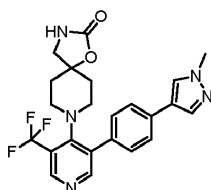
10e. 8-{3-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 38



20 En un recipiente de microondas, 1-isopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (144 mg, 0.46 mmol), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (II) (8.49 mg, 0.01 mmol) y 8-(3-yodo-5-trifluorometil-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro [4.5] decan-2-ona (124 mg, 0.23 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (4 mL) y se agregó solución de carbonato de sodio (0.5 M, 1.38 mL, 0.69 mmol). El vial se cerró, se desgasificó, se enjuagó con nitrógeno y se agitó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 120 °C. La mezcla se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH). El sólido puro se disolvió en HCl 1 N (2 ml) y se liofilizó para producir el hidrocloreto del compuesto del título (45.4 mg, 38%) en forma de un aceite de cristalización de color amarillo. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.1, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1, 2H), 4.52 (hept, J=6.7, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.7, 6H). LC/MS (Método C): Rt 1.03 min, (M+H) 486.

30 De acuerdo con este procedimiento, los compuestos 35 y 45 se sintetizaron utilizando los intermedios clave 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol o boc-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenil)-1H-pirazol respectivamente.

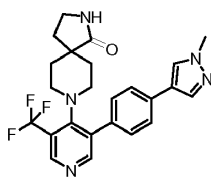
8-{3-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 35



35 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 4H). LC/MS (Método B): Rt 1.98 min, (M+H) 458.

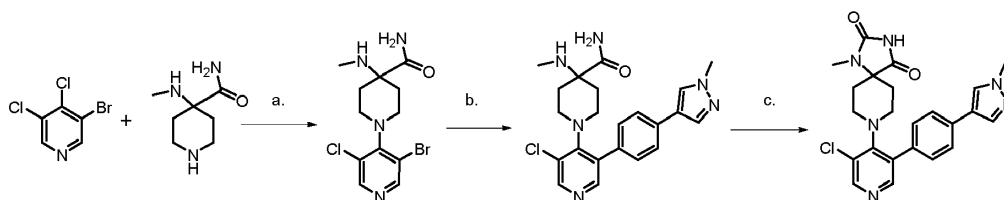
8-{3-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona 45



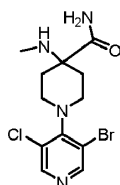


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.8, 2H), 1.63 (td, J=12.4, 4.1, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 2H). LC/MS (Método C): Rt 0.93 min, (M+H) 456.

- 5 11. Preparación de 8-{3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona 49

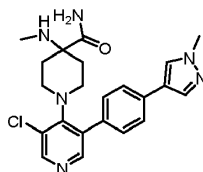


11a. Amida del ácido 3'-Bromo-5'-cloro-4-metilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico



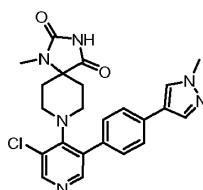
- 10 En un recipiente de microondas, se disolvió 3-bromo-4,5-dicloro-piridina (400 mg, 1.76 mmol) en NMP (5 ml). Se añadieron amida del ácido 4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (416 mg, 2.64 mmol) y trietilamina (0.73 ml, 5.29 mmol). El vial cerrado se agitó a 220 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción de color marrón se trató con agua. Como no se formaron cristales, la mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (467 mg, 72%) en forma de un sólido de color marrón pálido. LC/MS (Método B): Rt 1.24 min, (M+H) 347/349.
- 15

11b. amida del ácido 5'-Cloro-4-metilamino-3'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico



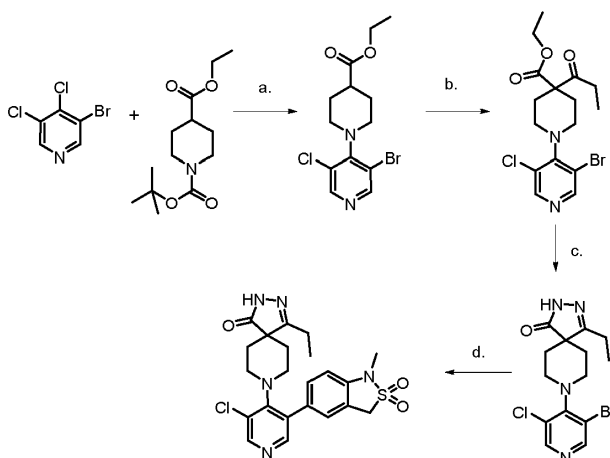
- 20 En un recipiente de microondas, amida del ácido 3'-bromo-5'-cloro-4-metilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico (233 mg, 0.637 mmol) y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (300 mg, 0.96 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml). Se agregaron solución de carbonato de sodio (0.5 M, 2.60 mL, 1.27 mmol) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II), 99% (47.0 mg, 0.064 mmol). El vial cerrado se agitó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (59.3 mg, 21%) en forma de un sólido de color beige. LC/MS (Método B): Rt 1.33 min, (M+H) 425.
- 25

11c. 8-{3-Chloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona 49

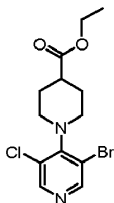


En un recipiente con tapón de rosca la amida del ácido 5'-cloro-4-metilamino-3'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico (20.0 mg, 0.047 mmol) se disolvió en THF SeccoSolv® (3 ml). Se añadieron N-etildisopropilamina (16.0 µl, 0.094 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (7.63 mg, 0.047 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 60 °C. No se observó conversión por LC/MS. A la mezcla de reacción se le añadió hidruro de sodio sólido (suspensión al 60% en aceite de parafina, 4.52 mg, 0.113 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se observó una conversión del 7% por LC/MS. Se añadieron hidruro de sodio adicional (suspensión al 60% en aceite de parafina, 5.00 mg, 0.125 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (4.00 mg, 0.025 mmol) y se continuó la agitación durante 15 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El agua se añadió lentamente. La mezcla se evaporó y luego se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua) para producir el compuesto del título (4.04 mg, 16%) en forma de un sólido blanco esponjoso. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.56 (d, J=13.1, 2H). LC/MS (Método B): Rt 1.88 min, (M+H) 451.

12. Preparación de 8-[3-cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona 52 (ejemplo de comparación)

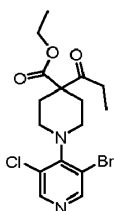


12a. Etil éster del ácido 3'-Bromo-5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico



En un recipiente de microondas se disolvieron 3-bromo-4,5-dicloro-piridina (1.00 g, 4.41 mmol) y 1-boc-piperidin-4-carboxilato de etilo (99%, 1.68 ml, 6.61 mmol) en NMP (10 ml). Se añadió trietilamina (1.83 ml, 13.2 mmol) y se agitó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 220 °C. Mientras se agitaba, la mezcla se vertió en agua (200 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo crudo se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) para dar 450 mg (29%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método B): Rt 2.77 min, (M+H) 347.

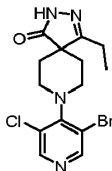
12b. Etil éster del ácido 3'-Bromo-5'-cloro-4-propionil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico



En un tubo de Schlenk se disolvió etil éster del ácido 3'-bromo-5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico (450 mg, 1.29 mmol) en THF SeccoSolv® (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, 20% (1.34 ml, 1.20 mmol) suspendido en THF SeccoSolv® (10 ml) a través de una jeringa durante 15 minutos a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadió cloruro de propionilo (149 µl, 1.68 mmol) a temperatura

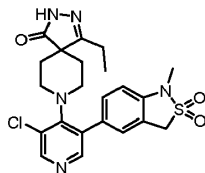
ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de agregar una porción adicional de cloruro de propionilo (149  $\mu$ l, 1.68 mmol) a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla se inactivó con MeOH (10 ml), se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea (CyHex/EtOAc). El disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (80% de pureza, 35.7 mg, 6%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método B): Rt 2.95 min, (M+H) 403.

12c. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona



En un recipiente de microondas, el etil éster del ácido 3'-bromo-5'-cloro-4-propionil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico, 80% (35.7 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 1-butanol (2 ml), se añadió hidróxido de hidrazinio (2.00 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (16.0 mg, 49%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método B): Rt 2.27 min, (M+H) 371.

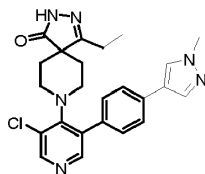
12d. 8-[3-Cloro-5-(1-metil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]isotiazol-5-il)-piridin-4-il]-4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona 52



En un recipiente de microondas, 2,2-dióxido de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-benzo[c]isotiazol (26.6 mg, 0.09 mmol) y dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (II) (1.59 mg, 0.002 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL). A esta suspensión se agregaron 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4 etil-2,3,8-triaza-espiro [4.5] dec-3-en-1-ona (16.0 mg, 0.04) mmol) disuelto en DMF (2 mL) y solución de carbonato de sodio (0.5 M, 0.26 mL, 0.13 mmol). El vial se cerró, se desgasificó, se enjuagó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 1 h con irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con DMF (5 ml), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua) para dar el compuesto del título (10.8 mg, 43%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.0, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.24 (q, J=7.3, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2, 3H). LC/MS (Método B): Rt 1.97 min, (M+H) 474.

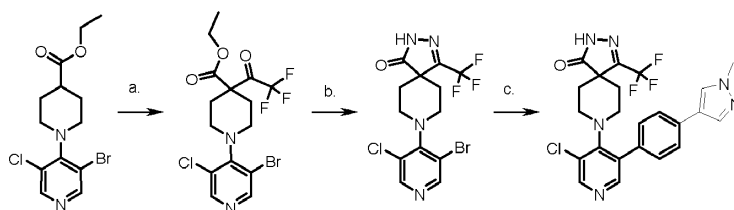
De acuerdo con este procedimiento, el compuesto 54 se sintetizó utilizando el intermedio clave 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol en lugar de 2,2-dióxido de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-benzo [c]isotiazol respectivamente.

8-[3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona 54

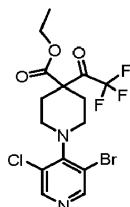


<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 10.96 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.22 (q, J=7.3, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H). LC/MS (Método B): Rt 2.04 min, (M+H) 449.

13. Preparación de 8-[3-cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il]-4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona 59

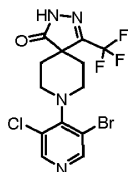


13a. Etiléster del ácido 3'-Bromo-5'-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico

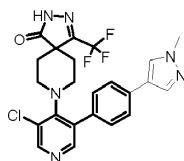


- 5 El etil éster del ácido 3'-bromo-5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico (1.90 g, 5.47 mmol) se disolvió en THF SeccoSolv® (35 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió bis(trimetilsilil) amida de litio (20% de pureza, 6.67 ml, 7.11 mmol) gota a gota a 0 °C durante 30 minutos. Después de 20 minutos, se añadió anhídrido trifluoroacético (1.14 ml, 8.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y 15 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH (15 ml), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) para dar 350 mg (14%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método B): Rt 2.69 min, (M+H) 347/349.

13b. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

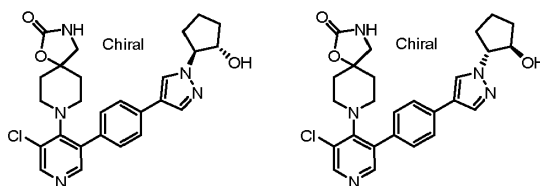


- 15 En el recipiente de microondas etil éster del ácido 3'-bromo-5'-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico se disolvió (350 mg, 0.47 mmol) en 1-butanol (3 ml), se añadió hidróxido de hidrazinio (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título (180 mg, 92%) como un sólido blanco. LC/MS (Método B): Rt 2.45 min, (M+H) 411/413.
- 20 13c. 8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona 59



- 25 En un recipiente de microondas, 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (62.1 mg, 0.22 mmol), dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (5.38 mg, 0.01 mmol) y 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil 2,3,8-triaza-espiro [4.5] dec-3-en-1-ona (60.0 mg, 0.15 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) y se agregaron soluciones de carbonato de sodio (0.5 M, 0.58 ml, 0.29 mmol). El vial se cerró, se desgasificó, se enjuagó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 1 h con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua) para dar 25.0 mg (28%) como la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H). LC/MS (Método B): Rt 2.26 min, (M+H) 489.

14. Preparación de 8-(3-cloro-5-[4-[1-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 62 y 8-(3-cloro-5-[4-[1-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 63



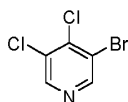
5 42.6 mg (0.085 mmol) de la mezcla racémica disuelta en MeOH (1 ml) se separaron en los materiales enantioméricamente puros contenidos por HPLC quiral en porciones de 40  $\mu$ L/ejecución para producir en 14.4 mg combinados (34%) de cristales de color amarillo claro como 62 y 14.3 mg (34%) de cristales de color amarillo claro como 63. HPLC/MS (quiral): Rt 8.78 min (Método a continuación, 62), Rt 11.21 min (Método a continuación, 63).

Instrumento: SFC Berger Minigram; Columna: ChiralPak AD-H; Eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH + 0.5% de dietilamina 60:40, isocrático; Flujo: 5 ml/min; detección: 220 nm.

10 62: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 5.09 (d, J=5.0, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 1H). LC/MS: Rt 1.80 min, (M+H) 494. 63: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 5.10 (d, J=4.9, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 6H), 1.61 - 1.53 (m, 1H).

Preparación de compuestos A

15 3-Bromo-4,5-dicloropiridina A1

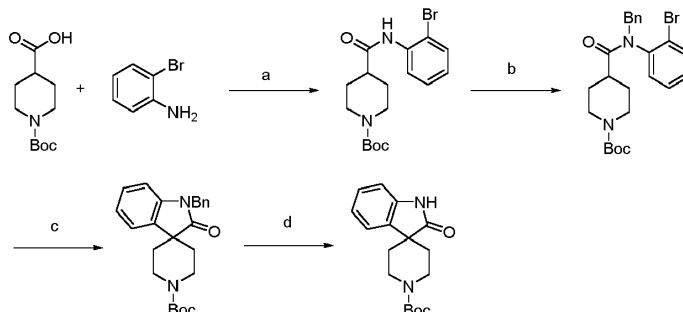


20 nButillitio (1.6 M en hex, 7.15 ml, 11.43 mmol) se añadió a una solución de diisopropilamina (1.689 ml, 11.95 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se añadió gota a gota 3-bromo-5-cloropiridina (2 g, 10.39 mmol) en THF (10 ml) durante 7 minutos. La reacción se agitó durante 45 minutos dando como resultado una suspensión amarilla/marrón. Se añadió hexacloroetano (4.92 g, 20.79 mmol) en THF (7 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción de color marrón oscuro se agitó a -78 °C durante 75 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la suspensión de color marrón se dejó calentar hasta temperatura ambiente (aproximadamente 30 min). La solución de color marrón transparente se detuvo entonces con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/CyHex 1: 4 a 1: 3, soluble crudo en eluyente) para dar el producto (2.05 g, 87%) como un sólido blanco. 1H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LCMS (Método E): Rt 3.01 min, (M+H) 225/227.

25

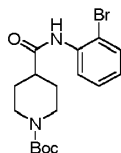
Preparación de piperidinas sustituidas (B)

1. Preparación de 2-oxoespiro[indolino-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de tert-butilo



30

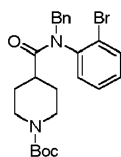
1a. 4-((2-bromofenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-Butilo



Se añadió EDCI (1.568 g, 8.18 mmol) a una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1.25 g, 5.45 mmol), 2-bromoanilina (0.938 g, 5.45 mmol) y DMAP (0.133 g, 1.090 mmol) en DCM (20 ml). La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió más ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (300 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 h. Después de un total de 48 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con HCl acuoso (0.5 M, 75 ml), agua (75 ml), NaHCO<sub>3</sub> (75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se diluyó con un volumen igual de CyHex. El producto se cargó en una columna de sílica gel y se eluyó con EtOAc/CyHex (1:10 a 1:5) + Et<sub>3</sub>N al 1% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.5 g, 72%).

1H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.35 (d, J=8.1, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.4, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.98 (ddd, J=8.1, 7.5, 1.6, 1H), 4.20 (bs, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.47 (tt, J=11.6, 3.8, 11.6, 1H), 1.97 (bd, J=12.1, 2H), 1.75 (dq, J = 4.3, 12.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

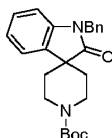
## 1b. 4-(bencil(2-bromofenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-Butilo



A una suspensión agitada y enfriada de hidruro de sodio (0.188 g, 4.70 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 4-((2-bromofenil) carbamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.5 g, 3.91 mmol) disuelto en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y 30 minutos a temperatura ambiente. En este momento, la efervescencia había cesado y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromuro de bencilo (0.562 ml, 4.70 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se completó. El agua se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción dando como resultado una suspensión blanca. La suspensión se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/CyHex 1:10 a 1:5 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.63 g, 88%).

1H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.27-7.15 (m, 7H), 6.76 (dd, J=7.5, 1.7, 1H), 5.63 (d, J=14.3, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.98 (d, J=14.3, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.37 (bs, 1H), 2.07 (tt, J=11.3, 3.9, 1H), 1.86 (ddd, J=15.8, 12.8, 4.4, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.51 (d, J=12.9, 1H), 1.43 (s, 9H). No LCMS encontrado

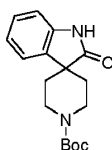
## 1c. 1-bencil-2-oxoespiro[indolino-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de tert-Butilo



Se cargaron tert-butóxido de sodio (0.469 g, 4.88 mmol), acetato de paladio (0.037 g, 0.163 mmol) y triciclohexilfosfina (0.046 g, 0.163 mmol) en un matraz de fondo redondo y el aire se eliminó mediante tres ciclos de vacío/nitrógeno. Se añadió dioxano (23 ml) y, después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de 4-(bencil (2-bromofenil) carbamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.54 g, 3.25 mmol) en dioxano (10 ml). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 3 horas y subsecuentemente se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en amoníaco acuoso saturado y se extrajo con éter (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/CyHex 1:40 a 1:3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco crema (674 mg, 53%).

1H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.33-7.29 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.17 (dt, J = 7.7, 1.2, 1H), 7.03 (dt, J=7.6, 1.0, 7.6, 1H), 6.74 (d, J=7.8, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.0, 9.0, 3.8, 2H), 3.82 (bs, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.30 min - 293 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

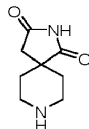
## 1d. 2-oxoespiro[indolino-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de tert-Butilo



El amoníaco (17 ml) se condensó en un matraz de tres bocas de 100 ml a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió sodio (173 mg, 7.53 mmol) metal y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución de tert-butyl-1-bencil-2-oxoespiro [indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato (633 mg, 1.613 mmol) en THF (3.5 ml) a la mezcla y la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se detuvo con 5.5 ml de MeOH y el exceso de NH<sub>3</sub> se evaporó a temperatura ambiente durante la noche abierta al aire. El disolvente se evaporó y la muestra cruda se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/CyHex 1:3 a 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido

blanco (397 mg, 81%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.10 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.3, 1H), 7.23 (dt, J=7.7, 1.2, 1H), 7.04 (dt, J=7.6, 1.0, 1H), 6.91 (d, J=7.7, 1H), 3.86 (ddd, J=12.9, 8.8, 3.8, 2H), 3.82-3.72 (bs, 2H), 1.88 (td, J=13.3, 4.7, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.96 min - 203 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

## 2. Preparación de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona

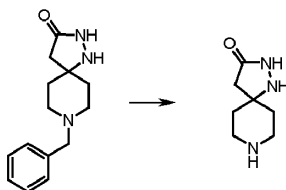


5

A una suspensión de 8-bencil-2,8-diazaespiro [4.5] decano-1,3-diona (1.2 g, 4.65 mmol) y ácido acético concentrado (0.266 ml, 4.65 mmol) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, húmedo, 360 mg, 4.65 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con EtOH y NH<sub>3</sub> en MeOH 1M. El filtrado se concentró purificado en un cartucho SCX2 (cargando con DCM, elución del subproducto con DCM/MeOH 9/1, elución del producto con DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0.01) para dar el producto (754 g, 97 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO) ppm = 2.86 (dt, J=12.5, 3.9, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 1.65 (td, J=12.5, 3.9, 2H), 1.41 (dd, J=12.5, 1.4, 2H). HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, calc.169.0972, encontrado 169.0971, Rt= 0.17 (Método de HPLC E)

10

## 3. Preparación de 1,2,8-triaza-espiro[4.5]decan-3-ona

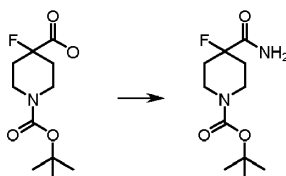


15

1.00 g (3.87 mmol) de 8-bencil-1,2,8-triazaespiro [4.5] decan-3-ona (95%) se disolvió en MeOH (10 ml), luego se agregaron 0.50 g de Pd/C (5%, E101 R) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para dar 668 mg (100%) de un aceite de color marrón claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (Método A): Rt = 0.43 min, (M+H) 156.

20

## 4. Preparación de tert-butil éster del ácido 4-carbamoi-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

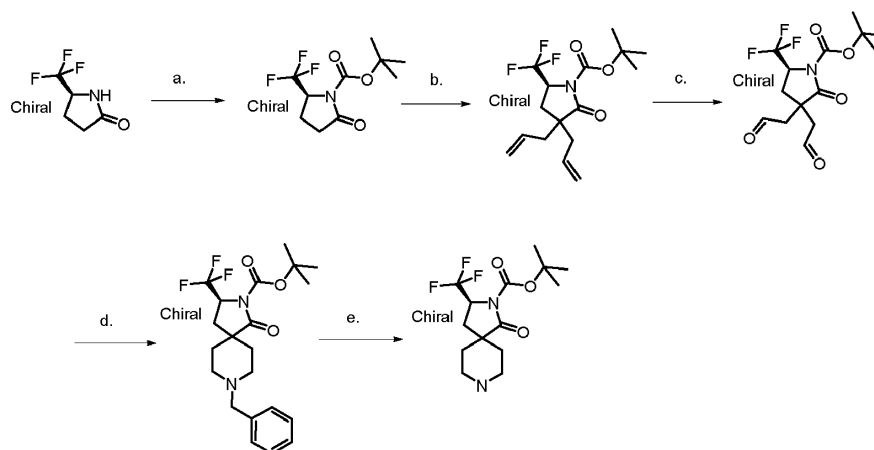


25

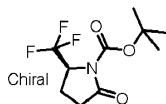
Una solución de ácido 1-boc-4-fluoro-4-piperidincarboxílico (300 mg, 1.15 mmol) en etilenglicol dimetil éter (15 ml) se trató con 4-metilmorfolina (0.13 ml, 1.15 mmol) y cloroformiato de isopropilo (solución 1 M en tolueno, 1.38 ml, 1.38 mmol) a -15 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió solución de amoníaco (0.5 M en dioxano, 3.50 ml, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, el producto crudo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución de NaOH 1 N, agua y salmuera y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para obtener 185 mg (65%) de polvo blanco. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (Método A): Rt = 1.79 min, (M+H) 173.

30

## 5. Preparación de tert-butil éster del ácido (S)-1-Oxo-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

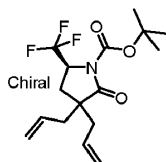


5a. tert-butil éster del ácido (S)-2-Oxo-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico



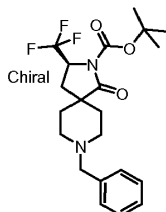
5 Se disolvieron (S)-5-trifluorometil-pirrolidin-2-ona (4.02 g, 26.3 mmol) y trietilamina (4.37 ml, 31.5 mmol) en DCM (15 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-tertbutilo (6.88 g, 31.5 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente en 20 minutos. La mezcla se agitó durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en DCM y se lavó tres veces con agua y luego con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto oleoso se cristalizó cuando se enfrió hasta temperatura ambiente para dar 6.50 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC/MS (Método A): Rt 2.13 min, (M+H-56) 198.

5b. tert-butil éster del ácido (S)-3,3-Dialil-2-oxo-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico



15 A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-2-oxo-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico (3.00 g, 11.7 mmol) en THF SeccoSolv® (100 ml) agitada a -65 °C bajo nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil) amida de litio (solución 1 M en THF, 29.3 mL, 29.3 mmol). Después de 15 minutos de agitación, se añadió 1,3-dimetil 3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H)-pirimidinona (9.02 g, 70.4 mmol) y luego 3-bromo-1-propeno (7.09 g, 58.6 mmol) a través de jeringa. Después de agitar durante 30 min a -60 °C, la temperatura se elevó lentamente a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min adicionales. La mezcla se detuvo con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo de color amarillo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) para obtener 2.58 g (65%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método A): Rt 2.72 min, (M+H-56) 278.

20 5c-d. tert-butil éster del ácido (S)-2-Oxo-3,3-bis-(2-oxo-etil)-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico/ tert-butil éster del ácido (S)-8-Bencil1-oxo-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico



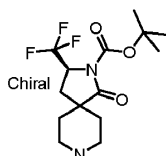
25 El tert-butil éster del ácido (S)-3,3-dialil-2-oxo-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico (2.58 g, 7.74 mmol) se disolvió en DCM (60 ml). La solución incolora transparente se enfrió hasta -70 °C (hielo seco/iPrOH). Se pasó oxígeno (75 l/h) a través de la solución y se inició el generador de ozono (Fischer M503) (solución azul pálido después de 15 minutos). Después de 15 minutos, el flujo de ozono se reemplazó por nitrógeno, lo que dio como resultado una solución incolora transparente y se añadió polímero de trifenilfosfina unido (malla 200-400, ~3 mmol/g, 5.20 g, 15.6 mmol). El baño de



hielo seco/iPrOH se retiró y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El polímero se retiró por filtración y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (Método A): Rt 1.61 min, (M+H) 337.

- 5 A una solución de material crudo de *tert*-butil éster del ácido (S)-2-oxo-3,3-bis-(2-oxo-etil)-5-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico en DCM (100 ml) se añadió bencilamina (900 mg, 8.40 mmol), N-etildiisopropilamina (1.38 ml, 8.09 mmol) y tamices moleculares (perlas de 0.4 nm, 1.50 g) y la solución se agitó durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4.90 g, 23.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en dietil éter y se sometió a sonicación para formar una precipitación blanca, que se separó por filtración y se secó para dar 980 mg (31%, 2 etapas) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (Método A): Rt 1.75 min, (M+H) 413.

5e. *tert*-butil éster del ácido (S)-1-Oxo-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

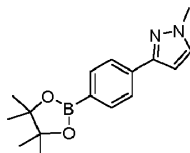


- 15 Se disolvió el *tert*-butil éster del ácido (S)-8-bencil-1-oxo-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (980 mg, 2.38 mmol) en MeOH (10 ml) y ácido acético (1 mL). Se añadieron 0.50 g de Pd/C (5%) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0.50 g adicionales de Pd/C (5%) y se continuó agitando bajo hidrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc para dar la base libre. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (512 mg, 67%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (Método A): Rt 1.44 min, (M+H) 323.

El enantiómero correspondiente se sintetizó utilizando la misma ruta que comienza con (R)-5-trifluorometil-pirrolidin-2-ona.

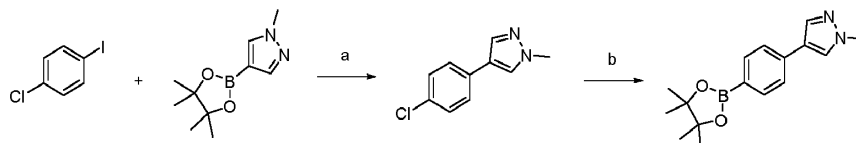
Preparación de intermedios de éster borónico (D)

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

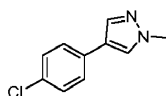


- 30 3-(4-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol (500 mg, 2.11 mmol), bis(pinacolato)diboron (876 mg, 3.45 mmol), acetato de potasio (621 mg, 6.33 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 mg, 0.105 mmol) se cargaron en un vial de microondas y luego se añadió DME (15 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 80 °C durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (CyHex/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (551 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.83 (d, J=8.3, 2H), 7.80 (d, J=8.3, 2H), 7.37 (d, J=2.2, 1H), 6.57 (d, J=2.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

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



- 35 3a. 4-(4-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol



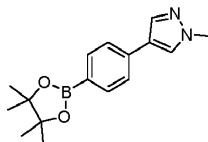
1-cloro-4-yodobenceno (6.39 g, 26.8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.58 g, 26.8 mmol), carbonato de sodio (6.25 g, 59.0 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.20 g, 2.68 mmol) se cargaron en un

## ES 2 720 324 T3

matraz y luego se añadió una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O 3/1 (117 mL). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante la noche. Después, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (CyHex/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3.80 g, 74%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.7, 2H), 7.31 (d, J=8.7, 2H), 3.93 (s, 3H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.88 min - 193 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

5

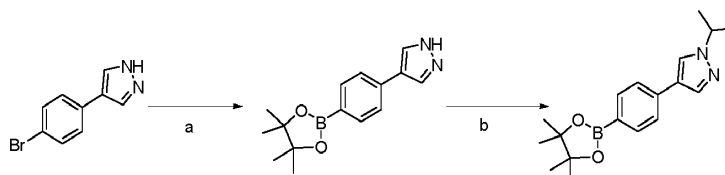
3b. 1-Metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol



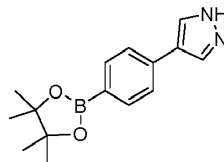
4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol (3.30 g, 17.1 mmol), bis(pinacolato)diboron (5.20 g, 20.6 mmol), acetato de potasio (5.00 g, 51.4 mmol), Xphos (650 mg), 1.37 mmol y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (310 mg, 0.343 mmol) se cargaron en un matraz y luego se añadió dioxano (34.3 mL). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 85 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (CyHex/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3.9 g contaminados por 10% de 1-metil-4-fenil-1H-pirazol, rendimiento corregido 75%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.79 (d, J=8.3, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

10

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



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

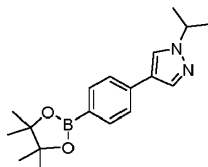


4-(4-bromofenil)-1H-pirazol (1.00 g, 4.48 mmol), bis(pinacolato)diborano (1.70 g, 6.72 mmol), acetato de potasio (1.32 g, 13.45 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (183 mg, 0.224 mmol) se cargaron en un matraz y se añadió DME (32.5 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se agregaron otros 170 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó durante 30 h. Después de la adición de agua y DCM, la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (CyHex/EtOAc) para dar el compuesto del título (820 mg, 68%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, J= 8.2, 2H), 7.54 (d, J= 8.2, 2H), 1.38 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.94 min - 271 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

20

25

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

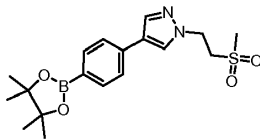


A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1H-pirazol (390 mg, 1.43 mmol) en DMF (7.1 ml) se añadió carbonato de potasio (515 mg, 3.72 mmol) y 2-yodopropano (180 µl, 1.80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron otros 180 µl de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. La conversión no se completó en esta etapa, por lo tanto, se agregaron 360 µL adicionales de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (CyHex/EtOAc) para dar el compuesto del título (150 mg, 34%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.2, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.2, 2H), 4.54 (septuplet, J=6.7, 1H), 1.56 (d, J=6.7, 6H), 1.37 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.20 min - 313 (M+H)<sup>+</sup> (Método de HPLC E).

30

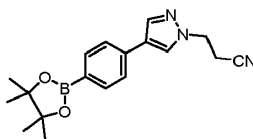
35

## 7. Preparación de 1-(2-metanosulfonyl-ethyl)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol



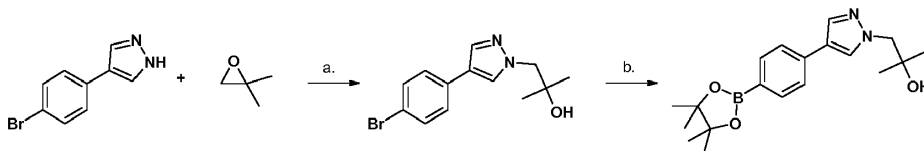
5 Un recipiente con tapón de rosca se cargó con 4-bromo-1-(2-metanosulfonyl-ethyl)-1H-pirazol (200 mg, 0.75 mmol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5)-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (506 mg, 1.50 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.7 mg, 0.038 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 90 °C bajo irradiación de microondas. Los disolventes se evaporaron, el residuo se sometió a sonicación con acetonitrilo y las partes no solubles se separaron por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea (DCM/heptano) para dar 108 mg (27%) de un producto blanquecino con una pureza estimada de aproximadamente el 70%. LC/MS (Método A): Rt = 2.30 min, (M+H) 377.

## 10 8. Preparación de 3-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propionitrilo

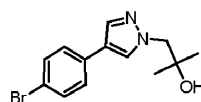


15 Un recipiente con tapón de rosca de 10 ml se cargó con 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-propionitrilo (250 mg, 1.25 mmol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (842 mg, 2.50 mmol), carbonato de potasio (345 mg, 2.50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (51.03 mg; 0.062 mmol; 5.00% en moles) y luego se agregaron acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó durante 1 hora a 120 °C en el horno de microondas. Los disolventes se evaporaron, el residuo se evaporó en acetonitrilo y las partes no solubles se separaron por filtración. El filtrado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano/DCM) para dar 117 mg (29%) de un aceite incoloro.

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

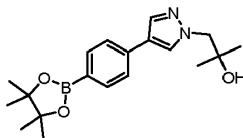


20 9a. 1-[4-(4-Bromo-fenil)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol



25 Se disolvió 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol (500 mg, 2.24 mmol) en DMF (5 ml) en un tubo de reacción de paredes gruesas. Se añadieron carbonato de potasio (435 mg, 3.14 mmol) y 2,2-dimetil-oxirano (0.40 ml, 4.48 mmol) y el tubo se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflón y se calentó hasta 100 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 639 mg (96%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC/MS (Método B): Rt 2.17 min, (M+H) 295/297.

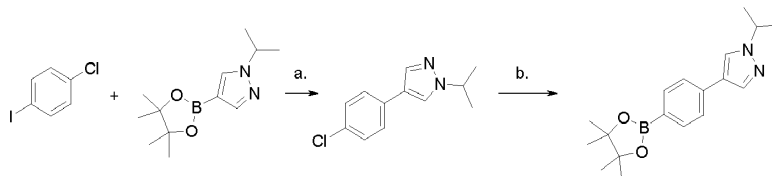
## 30 9b. 2-Metil-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-propan-2-ol



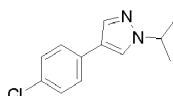
35 En un vidrio con tapón de rosca 1-[4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol (639 mg, 2.16 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.10 g, 4.33 mmol), acetato de potasio (636 mg, 6.48 mmol) y dicloruro de 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (99%, 158 mg, 0.22 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El

residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título (280 mg, 73% de pureza, 25%) como un sólido de color amarillo. LC/MS (Método B): Rt = 2.37 min, (M+H) 243.

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

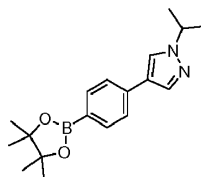


5 12a. 4-(4-Cloro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol



10 En una jarra de 50 ml con tapón de rosca 1-cloro-4-yodo-benceno (500 mg, 2.08 mmol) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2.12 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml). Se añadieron una solución de carbonato de sodio (0.5 M, 8.30 ml, 4.15 mmol) y complejo de DCM cloruro de 1.1'-bis(difenilfosfina) ferroceno)-paladio (II) (0.17 g, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y luego se diluyó con acetonitrilo (30 ml), se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/DCM). El disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 379 mg (83%) de un sólido de color marrón claro. LC/MS (Método B): Rt 3.04 min, (M+H) 221.

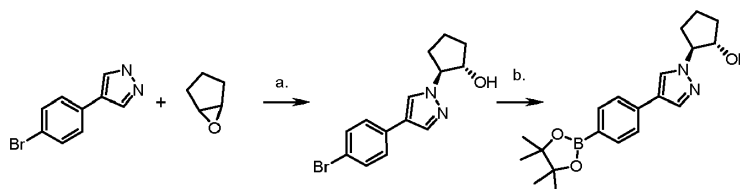
12b. 1-Isopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol



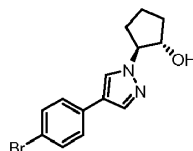
15 4-(4-cloro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol (379 mg, 1.72 mmol), bis(pinacolato)diboron (872 mg, 3.43 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2', 4', 6'-triisopropilbifenilo (98%, 65.5 mg, 0.14 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (47.2 mg, 0.05 mmol) y acetato de potasio (506 mg, 5.15 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (12 ml). El recipiente se cerró, se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 h. Se agregaron bis(pinacolato) diboron (872 mg, 3.43 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (98%, 65.5 mg, 0.14 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (47.2 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C durante 2 días. La mezcla se diluyó luego con acetonitrilo (15 ml), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/DCM) para obtener 250 mg (47%) de un aceite incoloro. LC/MS (Método B): Rt 3.29 min, (M+H) 313.

25 Se sintetizaron 1,2-Dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol, 1-(oxetan-3-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol y 1-ciclopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol usando los mismos procedimientos.

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



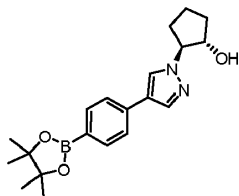
30 18a. (rac)-2-[4-(4-Bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanol



Se disolvió 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol (500 mg, 2.24 mmol) en DMF (5 ml) en un tubo de reacción de paredes gruesas. Se añadieron carbonato de potasio (465 mg, 3.36 mmol) y 1,2-epoxiciclopentano (390 mg, 4.48 mmol) y el tubo se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflón y se agitó a 140 °C durante 3 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar 606 mg (87%) del compuesto del título en forma de cristales blancos. LC/MS (Método A): Rt 2.27 min, (M+H) 307/309.

5

18b. (rac)-2-{4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirazol-1-il}-ciclopentanol

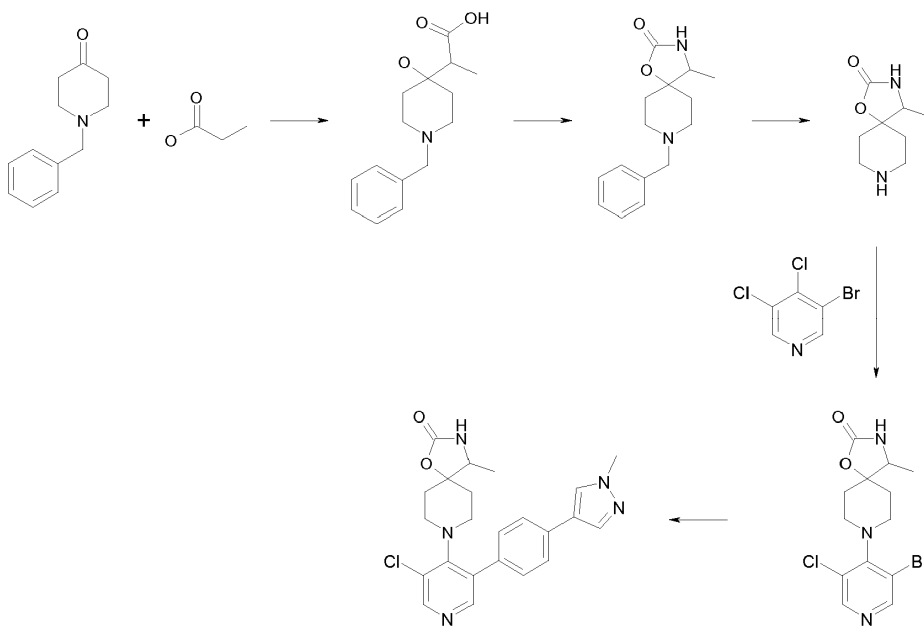


En un recipiente de microondas (rac)-2-[4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanol (255 mg, 0.82 mmol), bis(pinacolato) diboron (415 mg, 1.63 mmol), acetato de potasio (240 mg, 2.45 mmol) y dicloruro de 1.1-bis(difenilfosfino) ferrocenpaladio (II) (99%, 60.0 mg, 0.082 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (10 ml). El vial cerrado se agitó 4 veces a 70 °C durante 1 h bajo irradiación con microondas. Luego, la mezcla de reacción se agitó nuevamente a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (pureza del 93%, 168 mg, 54%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (Método A): Rt = 2.43 min, (M+H) 355.

10

15

23. Preparación de 8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 97



23a. 8-Bencil-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona

A un matraz de 100 ml mantenido bajo argón se añaden diisopropilamina (3.20 ml, 22.8 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). Los contenidos del matraz se enfrían hasta 0 °C y se mantienen a esa temperatura. Se añadió una solución de N-butil-litio (14.3 mL, 22.8 mmol), la temperatura subió hasta 20 °C, seguido de agitación a esta temperatura durante 5 minutos. Se añadió ácido propiónico (0.76 ml, 10.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 20 °C. La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se añadió una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (2.40 g, 12.7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una tasa tal que la temperatura se mantuvo por debajo de -50 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió en dietil éter y agua. La capa orgánica se descartó. La fase acuosa se evaporó, se trituró con metanol, se filtró y el filtrado se evaporó, se evaporó hasta sequedad para dar 2.48 g (74%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro.

25

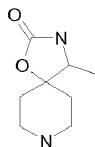
23b. 2,2-Dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

Una mezcla de ácido 2-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-propiónico (2.48 g, 9.42 mmol), difenilfosforilazida (1.70 ml, 7.53 mmol), trietilamina (1.00 ml, 7.53 mmol) y tolueno (80 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La evaporación del

30

disolvente dio un residuo que se recogió en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad seguida de trituración con dietil éter para producir 834 mg (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

23c. 4-Metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona

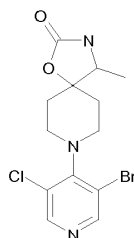


5

Se disolvió 2,2-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (834 mg, 3.20 mmol) en metanol (10 ml). Se añadieron 1.00 g de Pd/C (5%) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (486 mg, 89%) en forma de un sólido incoloro.

10

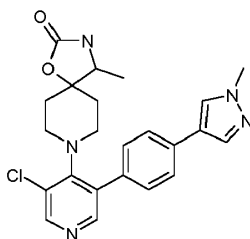
23d. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona



15

En un recipiente de microondas, se disolvió 3-bromo-4,5-dicloro-piridina (430 mg, 1.90 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (5 ml). Se agregaron 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (484 mg, 2.84 mmol) y trietilamina (0.79 ml, 5.69 mmol). El vial cerrado se agitó a 220 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción de color marrón se trató con agua. El precipitado de color beige se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 293 mg (43%) del compuesto del título como un sólido pardusco.

23e. 8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-metil-1-oxa-3,8 diaza-espiro[4.5]decan-2-ona 97



20

En un recipiente de microondas 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (145 mg, 0.40 mmol) y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (280 mg, 0.80 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml). Se agregaron solución de carbonato de sodio, 0.5 M (1.60 mL, 0.80 mmol) y 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (30.0 mg, 0.04 mmol). El vial cerrado se agitó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/metanol) para dar 113 mg (64%) del compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 1.70 min (método de HPLC A).

25

La mezcla racémica se separó en los enantiómeros mediante HPLC quiral para dar como resultado el ejemplo 100.

Actividad biológica

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

Los compuestos se analizaron para determinar sus actividades inhibitorias de la ruta Wnt utilizando un ensayo basado en células informadoras de luciferasa. Se usó una línea celular informadora de luciferasa HEK293 que contenía un constructo Dishevelled Receptor de Estrógeno (ER-DSH) y un constructo de luciferasa promotora del gen dependiente del Factor de Células T (TCF).

## ES 2 720 324 T3

Los compuestos, en concentraciones de 30  $\mu\text{M}$  a 1 nM, se incubaron durante 24 horas en las células, que se indujeron para la transcripción dependiente de TCF mediante la adición de estrógeno (1  $\mu\text{M}$ ). Las actividades de la luciferasa se determinaron utilizando el Sistema de Ensayo de Luciferasa ONE GLO (Promega) y el lector de microplacas ENVISION (Perkin Elmer).

- 5 Para el análisis, los datos obtenidos se normalizaron frente al control del vehículo no tratado y se ajustaron para la determinación de los valores de  $\text{IC}_{50}$  utilizando el software Assay Explorer (Accelrys).

- 10 Se realizó una prueba adicional para confirmar la especificidad de los compuestos en la ruta Wnt: los compuestos se probaron en células HEK293, que contienen el promotor del gen dependiente de TCF, para la inhibición de las viabilidades celulares utilizando una lectura de cuantificación de ATP. Los compuestos de la presente invención fueron inactivos en esta prueba, apuntando a la actividad específica de la ruta Wnt.

Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos en la ruta Wnt, se determinaron los valores de  $\text{IC}_{50}$ , como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

### 2. Ensayo de aclaramiento (aclaramiento intrínseco)

#### Instrumentación

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

#### Condiciones de UPLC

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

20

#### Químicos

Regulador de fosfato de potasio 0.1 M pH 7.4 que contiene  $\text{MgCl}_2$  1 mM

NADPH 15 mM en regulador de fosfato

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

25 acetonitrilo

## ES 2 720 324 T3

20% DMSO en agua

Incubación microsomal

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

- 5 La dilución de los compuestos de prueba se realizó en 2 etapas a partir de una solución madre de DMSO 10 mM. Los primeros 4 µl de solución madre se agregaron a 196 µl de DMSO al 20% en regulador de fosfato de potasio pH 7.4. En una segunda etapa, se agregaron 10 µL de la primera dilución a 1890 µL de regulador de fosfato de potasio y 100 µL de solución estándar interna a una concentración final de 0.8 µM. 100 µl de la dilución final del compuesto se dividieron en partes alícuotas en una placa de 96 pozos profundos. Se añadieron 12.5 µL de microsomas hepáticos a cada pozo (0.5 mg/ml de concentración de proteína final) y las muestras se preincubaron durante 5 minutos a 37 °C y agitación a 800 rpm.

- 10 Después de la preincubación, se agregaron 250 µL de acetonitrilo frío a las muestras de 0 minutos para evitar una reacción. Después de esto, se agregaron 12.5 µl de solución de NADPH a todos los pozos para comenzar la incubación, con la excepción de los controles de 0 min y 30 min sin cofactor, donde el NADPH se sustituyó por regulador de fosfato.

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

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

- 20 Análisis de los datos

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

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

- 25 CLint se muestra para cada compuesto en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Potencia y estabilidad de los compuestos.

Número de ejemplo	Nombre químico	7df3 IC <sub>50</sub> (uM)	Clint humano [µL/min /mg]
5	8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.0046	40
6	8-{3-Cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.0062	90
9	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.015	40
13	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona	0.023	<10
15	8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.017	<10
17	9-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona	0.011	11
18	8-{3-Cloro-5-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.019	13



ES 2 720 324 T3

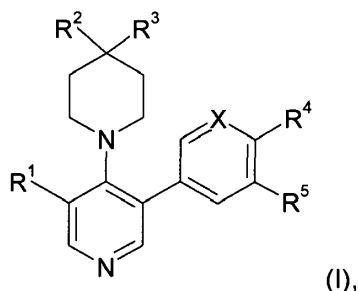
Número de ejemplo	Nombre químico	7df3 IC <sub>50</sub> (uM)	Clint humano [μL/min /mg]
20	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona	0.022	24
25	Amida del ácido 5'-Cloro-4-fluoro-3'-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico	0.007	23
35	8-{3-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.024	<10
36	8-{3-Cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.022	40
38	8-{3-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.033	16
39	8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.014	12
40	3-(4-{4-[5-Cloro-4-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-propionitrilo	0.0039	61
43	8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.05	11
45	8-{3-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.0035	81
47	8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.013	23
49	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona	0.00069	20
54	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona	0.00092	82
55	8-{3-Cloro-5-[4-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.02	23
56	8-(3-Cloro-5-[4-[1-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.0076	44
57	8-(3-Cloro-5-[4-[1-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.018	32
59	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona	0.017	43

ES 2 720 324 T3

Número de ejemplo	Nombre químico	7df3 IC <sub>50</sub> (uM)	Clint humano [μL/min /mg]
60	8-{3-Cloro-5-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.0061	23
62	8-(3-Cloro-5-[4-[1-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.034	37
63	8-(3-Cloro-5-[4-[1-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.03	29
67	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.041	30
68		0.0014	65
69		0.0011	89
71	9-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-ona	0.012	49
78	8-{3-Cloro-5-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona	0.0038	30
79	8-{3-Fluoro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.043	24
86	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona	0.0022	21
88	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona	0.0032	<10
89	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona	0.0062	83
90	8-[3-Cloro-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-4-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-diona	0.0088	66
97	8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.042	26
100	(R)-8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	0.037	31

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



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

X es CH o N,

R<sup>1</sup> es LA, Hal o CN,

R<sup>2</sup> es H, Hal, NH<sub>2</sub>, LA, HO(LA)- o NH(LA),

R<sup>3</sup> es CN, CONH<sub>2</sub> o CONH(LA),

10 o

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el átomo de C al que están unidos, forman un heterociclo no aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que está sustituido con 1 o 2 grupos oxo, cuyo heterociclo puede estar además monosustituido por LA o OH, y cuyo heterociclo puede formar un sistema de anillo condensado con un grupo fenilo o piridilo,

15 R<sup>4</sup> es Cyc,

R<sup>5</sup> es H,

Cyc es un homo- o heterociclo monocíclico, alifático o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que pueden estar mono o disustituidos con oxo, LA, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub> o HO(LA)-, o monosustituido por CA,

20 LA es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y/o

1 grupo CH<sub>3</sub> puede ser reemplazado por CN, o

1 grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por -O-, -NH- o -SO<sub>2</sub>-, y/o

1 grupo CH puede ser reemplazado por N,

25 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquilo alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono sin anillo, en los que se puede reemplazar un átomo del anillo cicloalquilo o cicloalquil alquilo por O, y cuyo cicloalquilo o cicloalquil alquilo puede estar monosustituido por OH,

y

Hal es F, Cl, Br o I.

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

en Subfórmula 1

X es CH,

35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1-on-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-on-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-on-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-ilo, 1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-ilo, 4-hidroxi-

- 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, 1,2,8-triaza-espiro[4.5]decan-3-on-ilo,4-metil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo,(S)-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, (R)-3-trifluorometil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-ilo, 4-etil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo,4-trifluorometil-2,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-on-ilo, espiro[1,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-3,4'-piperidin]-2-on-ilo, espiro[indolino-3,4'-piperidin]-2-on-ilo,4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,
- 5 en Subfórmula 2
- X es CH,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el átomo de C al que están unidos, forman 1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo o 4-aza-1,3-dihidro-indol-2-on-3-ilo,
- 10 en Subfórmula 3
- X es CH,
- R<sup>4</sup> es piridinilo, 1H-pirazolilo o 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido, o mono- o independientemente disustituido por LA, CA, OH o HO(LA)-,
- R<sup>5</sup> es H,
- 15 en Subfórmula 5
- X es CH,
- R<sup>1</sup> es Cl, F o CF<sub>3</sub>,
- en Subfórmula 6
- X es CH,
- 20 R<sup>1</sup> es Cl,
- en Subfórmula 7
- X es CH,
- R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo,1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,
- 25 R<sup>5</sup> es H,
- en Subfórmula 9
- X es CH,
- 30 R<sup>2</sup> es LA, Hal o NH<sub>2</sub>,
- R<sup>3</sup> es CN o CONH<sub>2</sub>,
- en Subfórmula 10
- X es CH,
- R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>, metoxi metilo, hidroxi metilo, hidroxi etilo o F,
- 35 R<sup>3</sup> es CN o CONH<sub>2</sub>,
- en Subfórmula 11
- X es CH,
- R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>,
- R<sup>3</sup> es CONH<sub>2</sub>,
- 40 en Subfórmula 12
- X es CH,

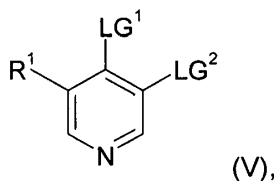
- 5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,  
en Subfórmula 13  
X es CH,  
R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,
- 10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,  
en Subfórmula 14
- 15 X es CH,  
R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,  
R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, 2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,
- 20 R<sup>5</sup> es H,  
en Subfórmula 15  
X es CH,  
R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>,
- 25 R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>,  
R<sup>3</sup> es CONH<sub>2</sub>,  
o
- 30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> junto con el anillo de piperidina al que están unidos, forman 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-4-on-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,3-dion-8-ilo, 2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-en-4-on-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-dion-8-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-5-on-9-ilo, 1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecan-2,5-dion-9-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-on-8-ilo, 4-metil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-on-8-ilo,  
R<sup>4</sup> es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilo, 2-hidroxi-ciclopentil)-1H-pirazol-4-ilo, (2-cianoetil)-1H-pirazol-4-ilo,
- 35 R<sup>5</sup> es H.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
- 40 8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,  
8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,  
8-(3-Cloro-5-[4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-piridin-4-il)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,  
8-{3-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,  
8-{3-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-trifluorometil-piridin-4-il}-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona,
- 45 8-{3-Cloro-5-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona,

8-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

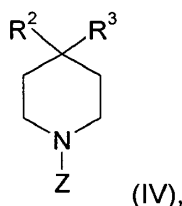
9-{3-Cloro-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-4-il}-1,4,9-triaza-espiro[5.5]undecano-2,5-diona,

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

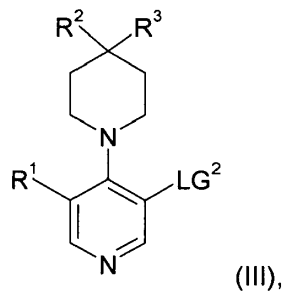
- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, inflamatoria o degenerativa.
6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.
- 15 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, de células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, de cabeza y cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, de útero, de esófago, testicular, ginecológico y de tiroides, melanoma, leucemia mielogenosa aguda,
- 20 8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad inflamatoria es esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico o enfermedad inflamatoria intestinal.
- 25 9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad degenerativa es osteoartritis o enfermedad de Alzheimer.
10. Conjunto (kit) compuesto por paquetes separados de
- 30 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y
- b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.
11. Proceso para la fabricación de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde un compuesto de Fórmula (V)



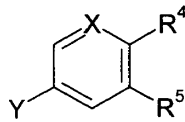
se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (IV)



para producir un compuesto de Fórmula (III)



que luego reacciona adicionalmente con un compuesto de Fórmula (II)



en donde

- 5 LG<sup>1</sup>, LG<sup>2</sup> son independientemente Hal,  
 Z es H o un grupo protector de amina,  
 Y es ácido borónico o un éster borónico.,  
 para producir un compuesto de Fórmula (I).