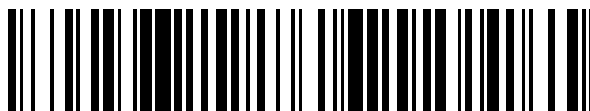


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 746**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2016 PCT/IB2016/053548**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16203404**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2016 E 16731341 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3310779**

54 Título: **Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de SHP2**

30 Prioridad:

**19.06.2015 US 201562181881 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAGDANOFF, JEFFREY T.;  
CHEN, ZHUOLIANG;  
DORE, MICHAEL;  
FORTANET, JORGE GARCIA;  
KATO, MISUNORI;  
LAMARCHE, MATTHEW J.;  
SARVER, PATRICK JAMES;  
SHULTZ, MICHAEL;  
SMITH, TROY DOUGLAS y  
WILLIAMS, SARAH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 741 746 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de SHP2

5 AntecedentesCampo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de SHP2. La divulgación proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de la invención, preparaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos y composiciones en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad aberrante de SHP2.

15 Antecedentes de la invención

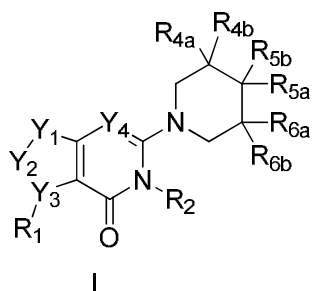
La fosfatasa de homología-2 de Src (SHP2) es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares incluyendo la proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 está implicada en la señalización a través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

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

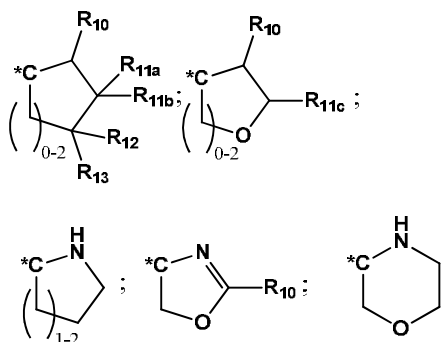
30 Se han identificado mutaciones en el gen de PTPN11 y posteriormente en SHP2 en varias enfermedades humanas, tales como el síndrome de Noonan, síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. SHP2, por lo tanto,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

Sumario de la invención

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



40 en que: Y<sub>1</sub> se selecciona de N, NH y CH; Y<sub>2</sub> se selecciona de N, NH y CH; Y<sub>3</sub> se selecciona de N y C; Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH; R<sub>1</sub> se selecciona de R<sub>1a</sub> y -SR<sub>1a</sub>; en la que R<sub>1a</sub> se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina, 2,3-dihidrobenzofurano y pirimidina; en la que dicho fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina o pirimidina están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo; R<sub>2</sub> se selecciona de H, CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-2</sub> halosustituido; R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH; R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo; R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:



y

- 5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> y hidroxilo-metilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

- 15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal en que la modulación de la actividad de SHP2 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, administrando al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal en que la modulación de la actividad de SHP2 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, comprendiendo dicho método administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación simultánea o secuencial con un agente terapéutico antineoplásico.

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

- 30 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

### Definiciones

- 35 Los términos generales usados anteriormente en este documento y a continuación en este documento preferiblemente tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, salvo que se indique otra cosa, donde términos más generales independientemente donde se usen, independientemente entre sí, pueden remplazarse por definiciones más específicas o permanecer, definiendo de este modo realizaciones más detalladas de la invención:

- 40 "Alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. Salvo que se proporcione de otro modo, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-7</sub>), o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-4</sub>). Ejemplos representativos de alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo o grupos alcoxi. Alquilo halosustituido y alcoxi halosustituido, pueden ser de cadena lineal o ramificados e incluyen, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y similares.

## ES 2 741 746 T3

El término "arilo" significa un conjunto anular aromático monocíclico o bicíclico condensado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, un arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. El término "arileno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

5 "Heteroarilo" es como se define para arilo anteriormente donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo heteroarilo C<sub>5-10</sub> es un mínimo de 5 miembros como se indica por los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden remplazarse con un heteroátomo. Por consiguiente, heteroarilo C<sub>5-10</sub> incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

10 El término "cicloalquilo" significa un conjunto anular monocíclico, bicíclico condensado o policíclico con puente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos del anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, etc.

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

"Halógeno" (o "halo") representa preferiblemente cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

25 "SHP2" significa "fosfatasa de homología-2 de Src" y también se conoce como SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 o PTPN11.

30 Cánceres que albergan "mutaciones de PTPN11" incluyen, aunque sin limitación: N58Y; D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A; D61Y; E69V; F71K; A72V; T73I; E76G, K; R289G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T73I; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71 I; A72V; E76A (MDS); Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (neuroblastoma); V46L; N58S; E76V (cáncer pulmonar); R138Q (melanoma); E76G (cáncer de colon).

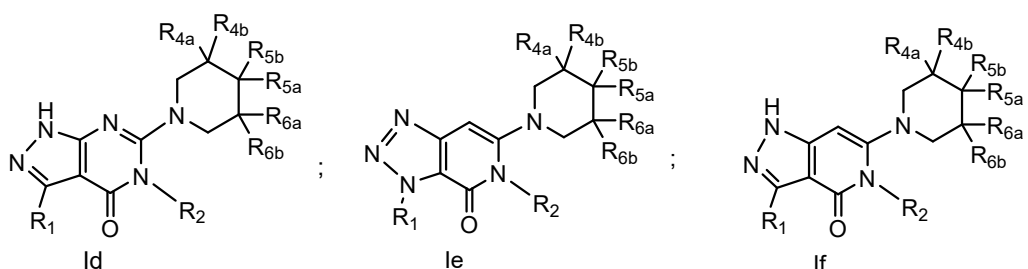
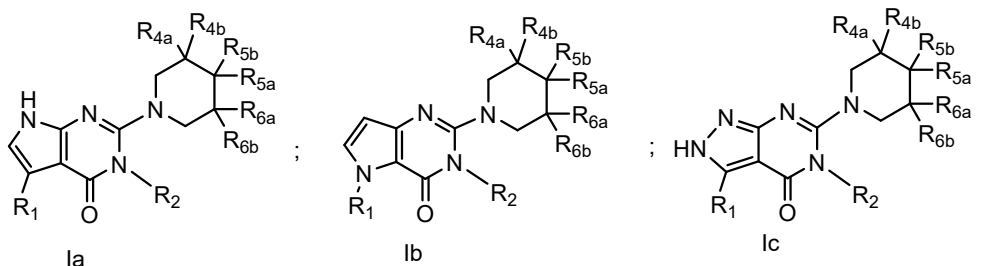
35 Los compuestos de fórmula I pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un doble enlace o especialmente un anillo pueden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

40 Cuando se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esta incluye el singular (por ejemplo, un compuestos individual, una sal individual). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de fórmula I (o una sal del mismo), representando el "un" o "una" simplemente el artículo indefinido. "Un(a)" puede, de esta manera, interpretarse preferiblemente como "uno(a) o más", menos preferiblemente de forma alternativa como "uno(a)".

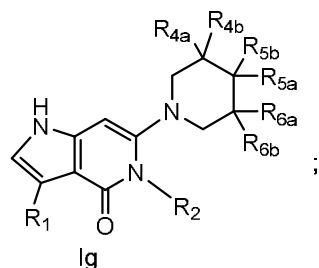
45 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en que al menos un átomo es sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, aunque sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl y <sup>123</sup>I. Determinadas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellas en que se incorpora un isótopo radioactivo tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C son útiles en los estudios de distribución tisular del fármaco y/o el sustrato. En ejemplos particulares, se pueden usar los isótopos <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como <sup>2</sup>H puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como el aumento de la semivida *in vivo* o la necesidad de menores dosis. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

60 Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de SHP2. En un aspecto de la invención, con respecto a compuestos de fórmula I, son compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If e Ig:



y

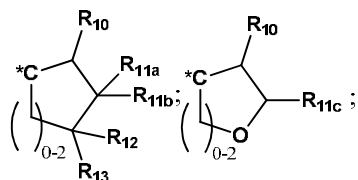


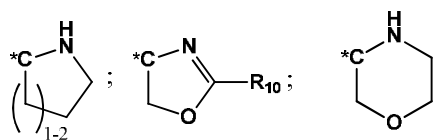
5

en que: R<sub>1</sub> se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobencofurano o piridinilo; en las que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en las que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en las que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo; R<sub>2</sub> se selecciona de H y CH<sub>3</sub>; R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH; R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo; R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:

10

15

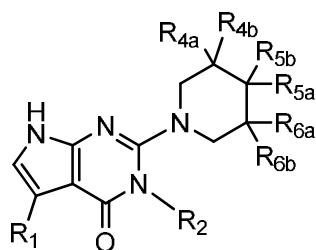




y

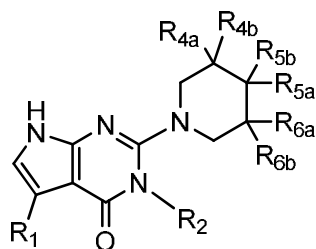
5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo  $C_{1-2}$  y hidroxilo-metilo;  $R_{11b}$  se selecciona de flúor, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroxilo-metilo;  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  halosustituido y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y flúor; con la condición de que  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula Ia:



Ia

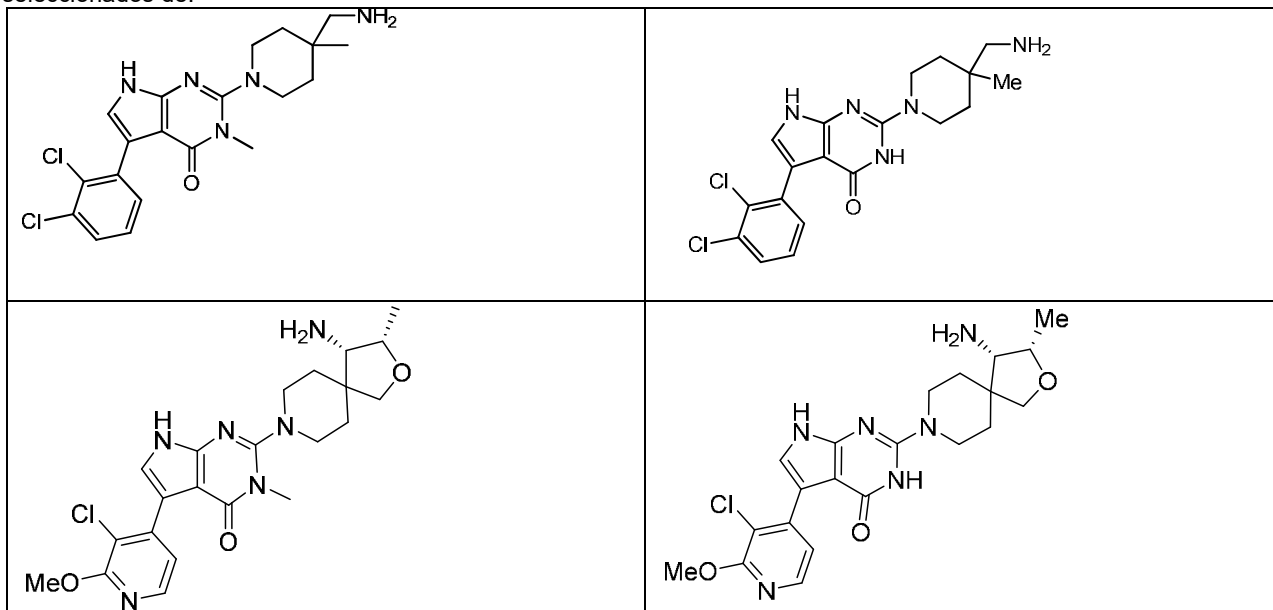
15 en que:  $R_1$  es fenilo sustituido con 1 a 3 grupos  $R_4$ ; en la que cada grupo  $R_4$  se selecciona independientemente de halo, amino,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ,  $-NH(\text{alquil } C_{0-1}\text{-cicloalquilo } C_{3-5})$ , morfolino, pirrolidinilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  y alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de  $R_4$  puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;  $R_2$  se selecciona de H y  $CH_3$ ;  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y flúor; con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos OH;  $R_{5a}$  se selecciona de amino y aminometilo;  $R_{5b}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , metoxi-carbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  hidroxisustituido, alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido de  $R_{5b}$  está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , forman un grupo seleccionado de:



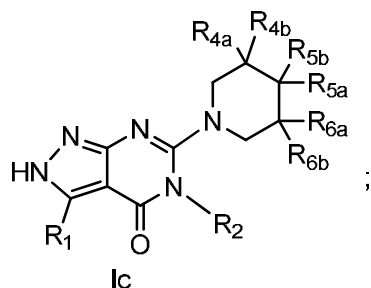
Ia

25 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo  $C_{1-2}$  y hidroxilo-metilo;  $R_{11b}$  se selecciona de flúor, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroxilo-metilo;  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  halosustituido y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y flúor; con la condición de que  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

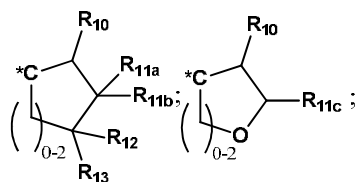
En un aspecto adicional de la invención son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

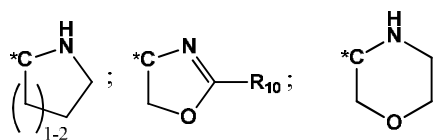


5 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula Ic:



- 10 en que: R<sub>1</sub> se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano o piridinilo; en la que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo; R<sub>2</sub> se selecciona de H y CH<sub>3</sub>; R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y flúor; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH; R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo; R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:
- 15



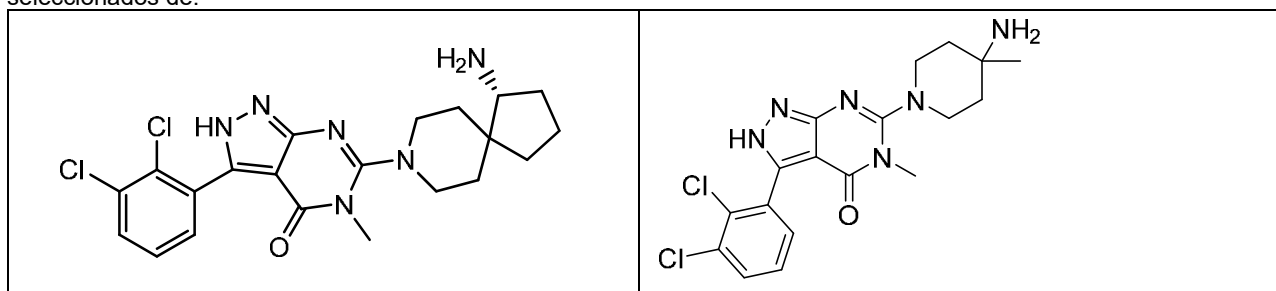


y

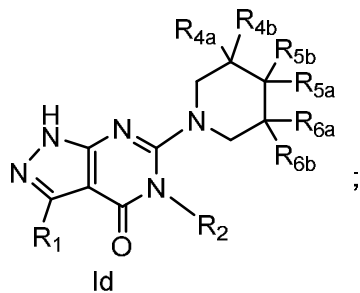
5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo  $C_{1-2}$  y hidroximetilo;  $R_{11b}$  se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroximetilo;  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  halosustituido y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

En un aspecto adicional de la invención son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



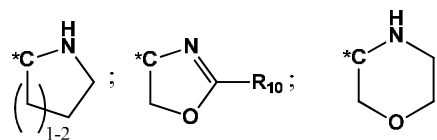
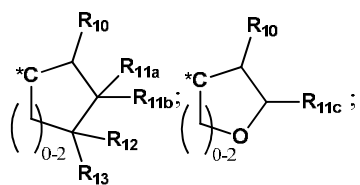
15 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula Id:



20 en que:  $R_1$  se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobencofurano o piridinilo; en la que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos  $R_4$ ; en la que cada grupo  $R_4$  se selecciona independientemente de halo, amino,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ,  $-NH(\text{alquil } C_{0-1}\text{-cicloalquilo } C_{3-5})$ , morfolino, pirrolidinilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  y alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de  $R_4$  puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;  $R_2$  se selecciona de H y  $CH_3$ ;  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos OH;  $R_{5a}$  se selecciona de amino y aminometilo;  $R_{5b}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , metoxi-carbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  hidroxisustituido, alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido de  $R_{5b}$  está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , forman un grupo seleccionado de:

25

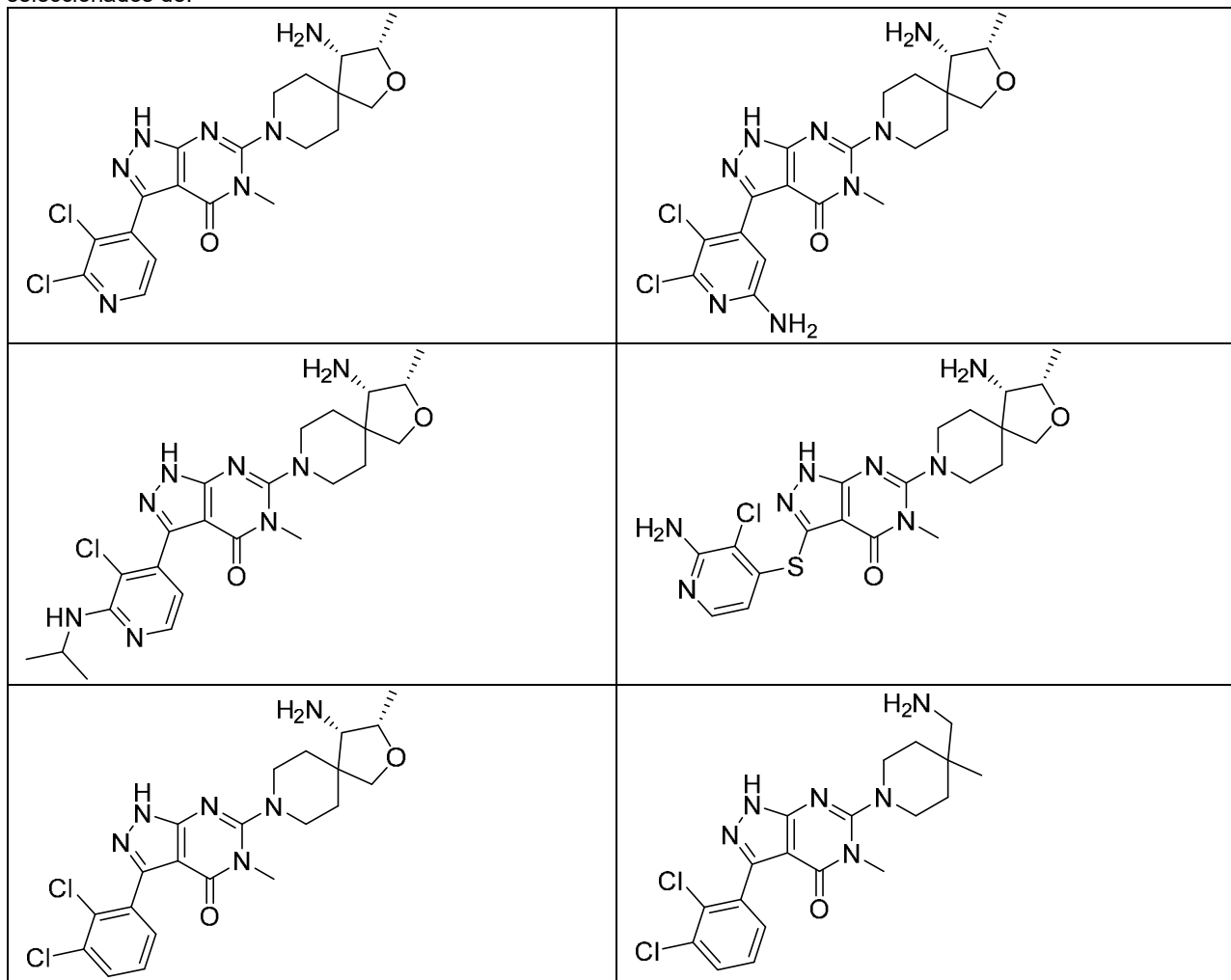


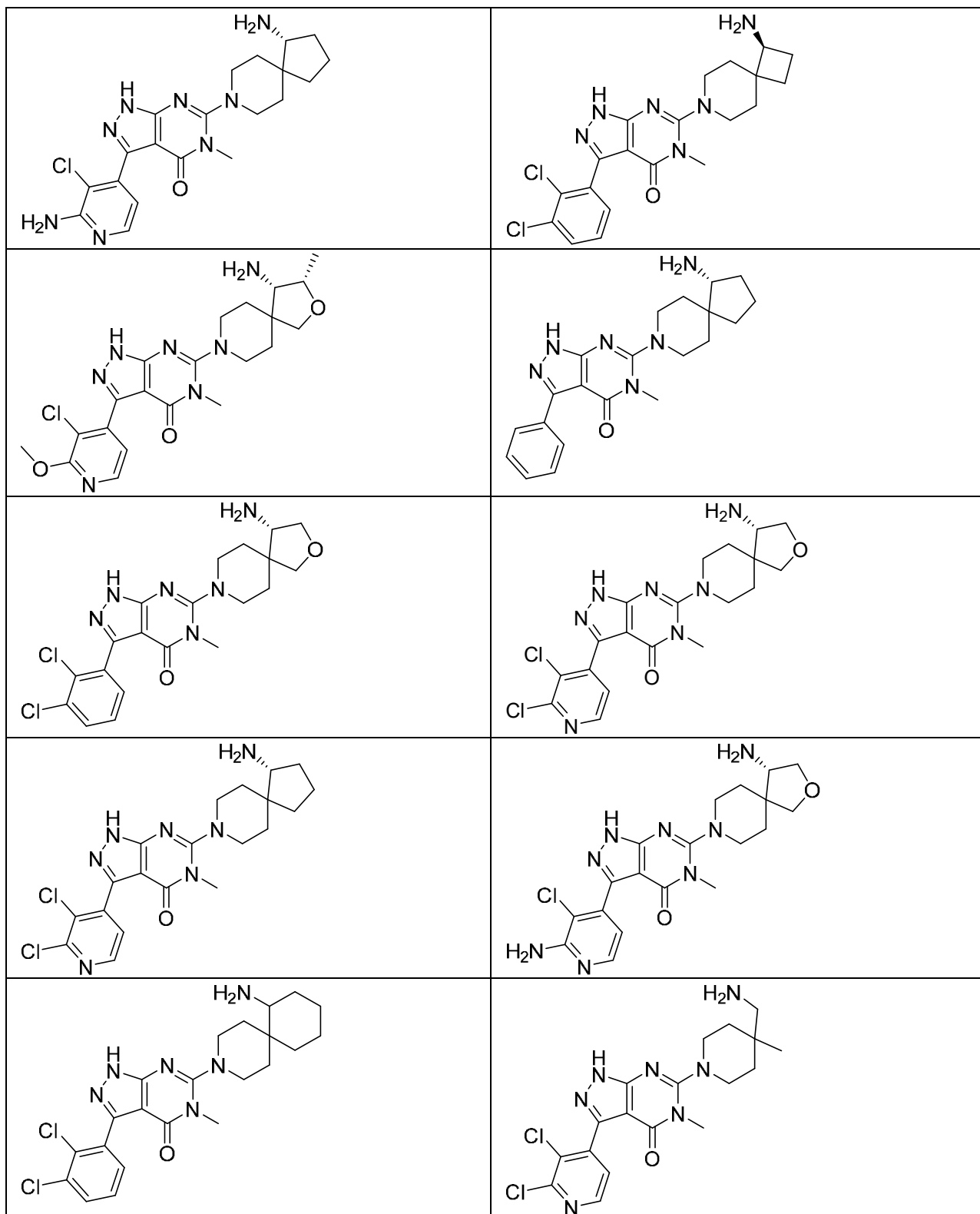


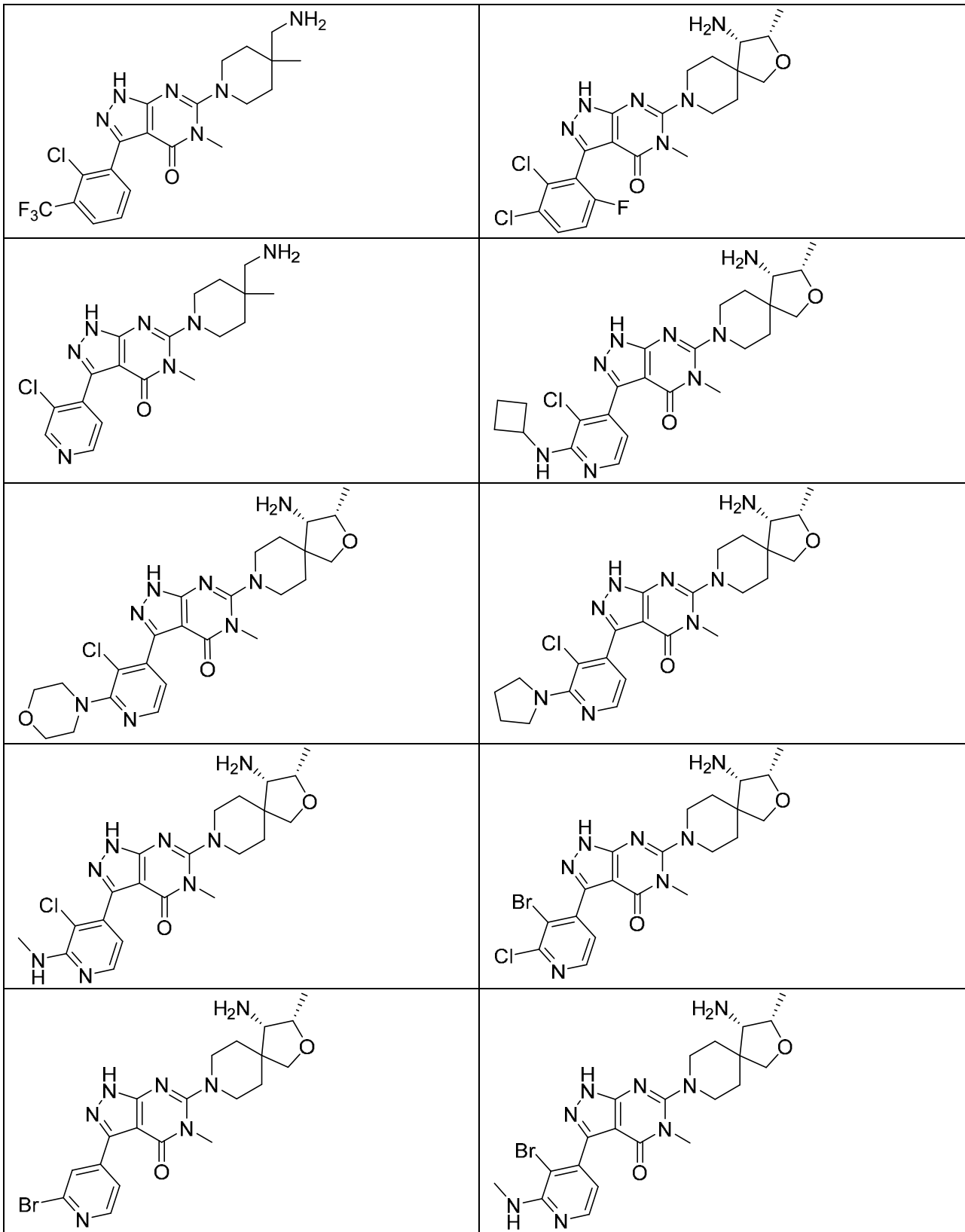
y

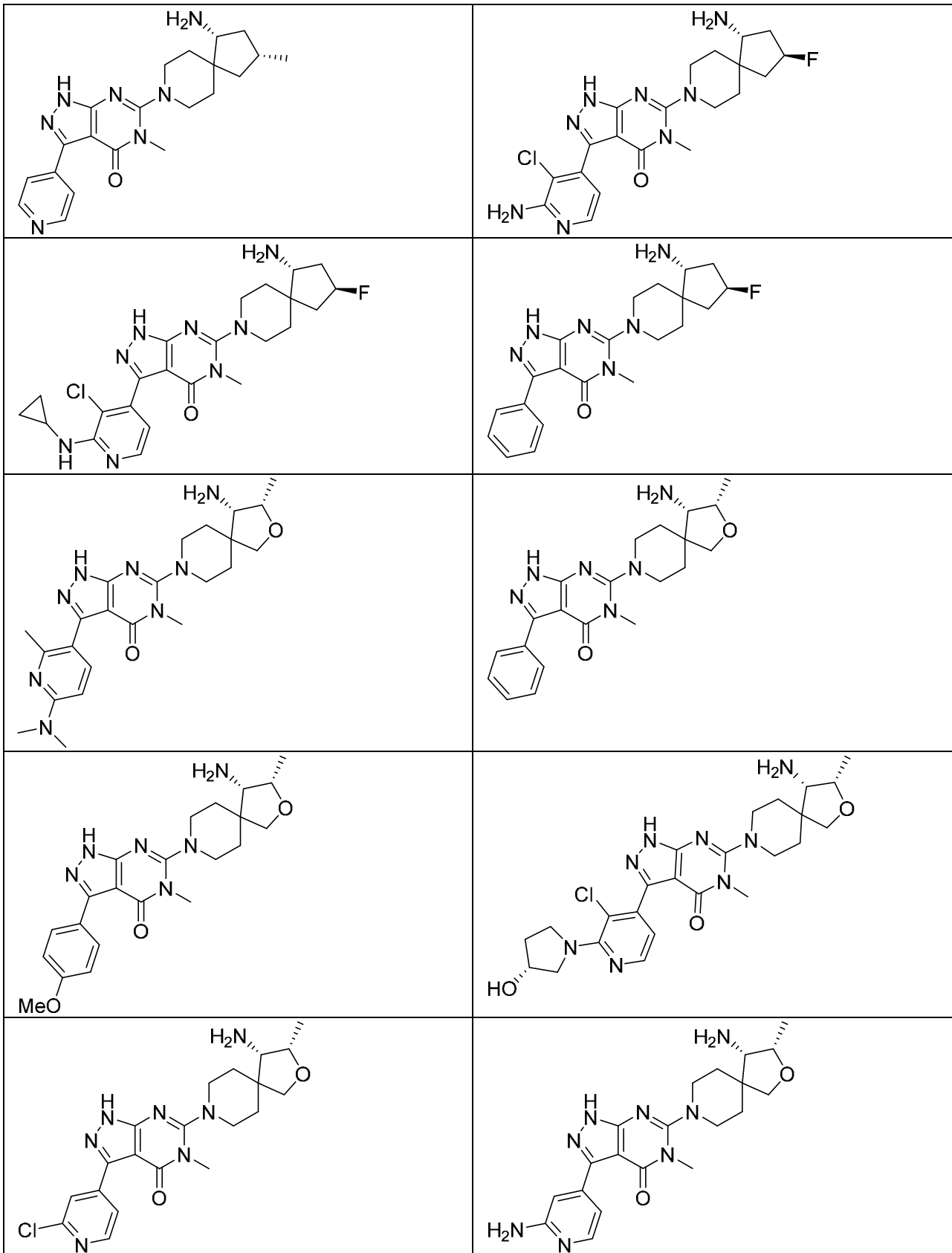
- 5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidróxi, fluoro, alquilo  $C_{1-2}$  y hidróxi-metilo;  $R_{11b}$  se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  e hidróxi-metilo;  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno, halo, hidróxi, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  halosustituido y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidróxi y fluoro; con la condición de que  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

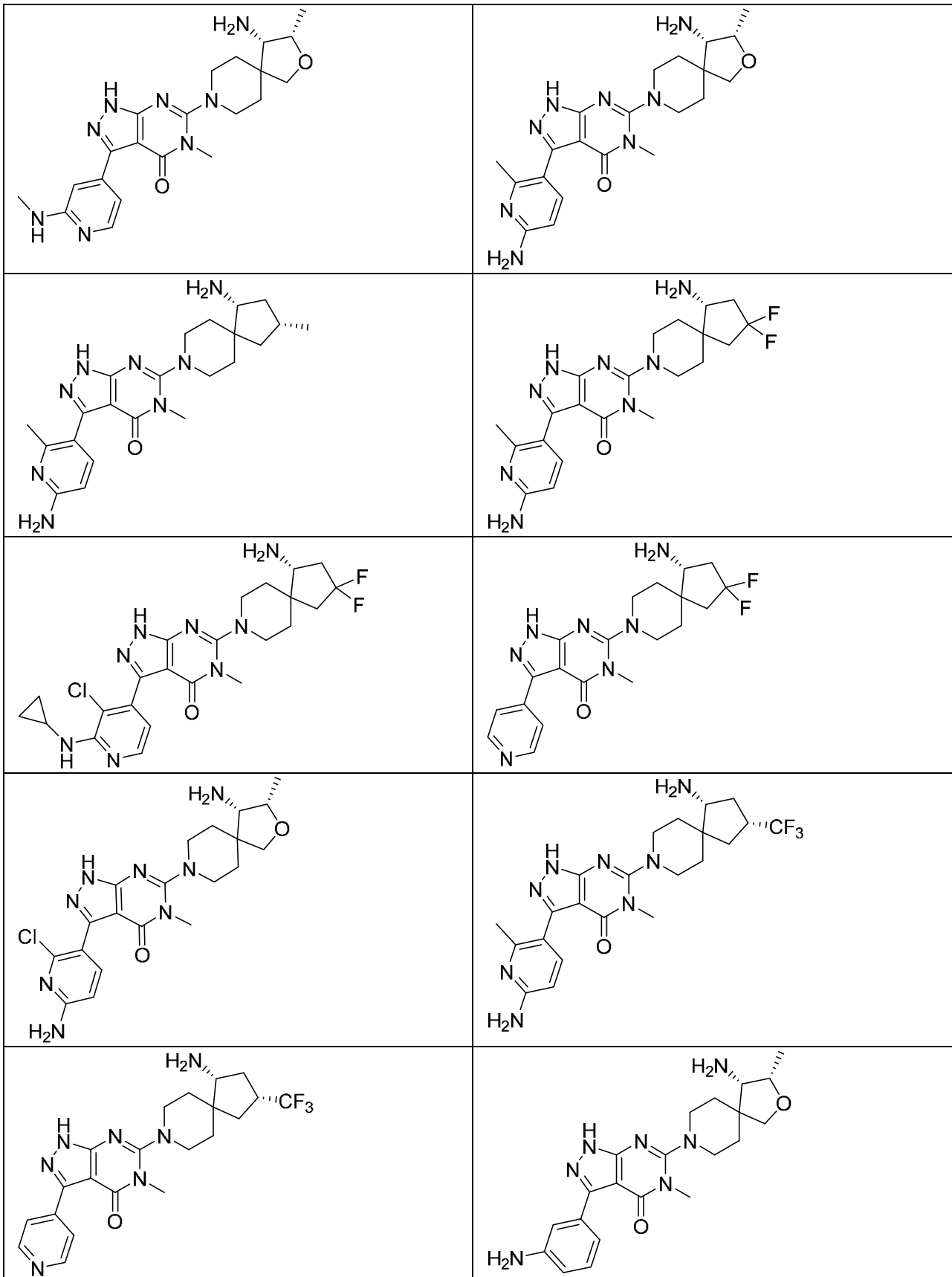
En un aspecto adicional de la invención son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

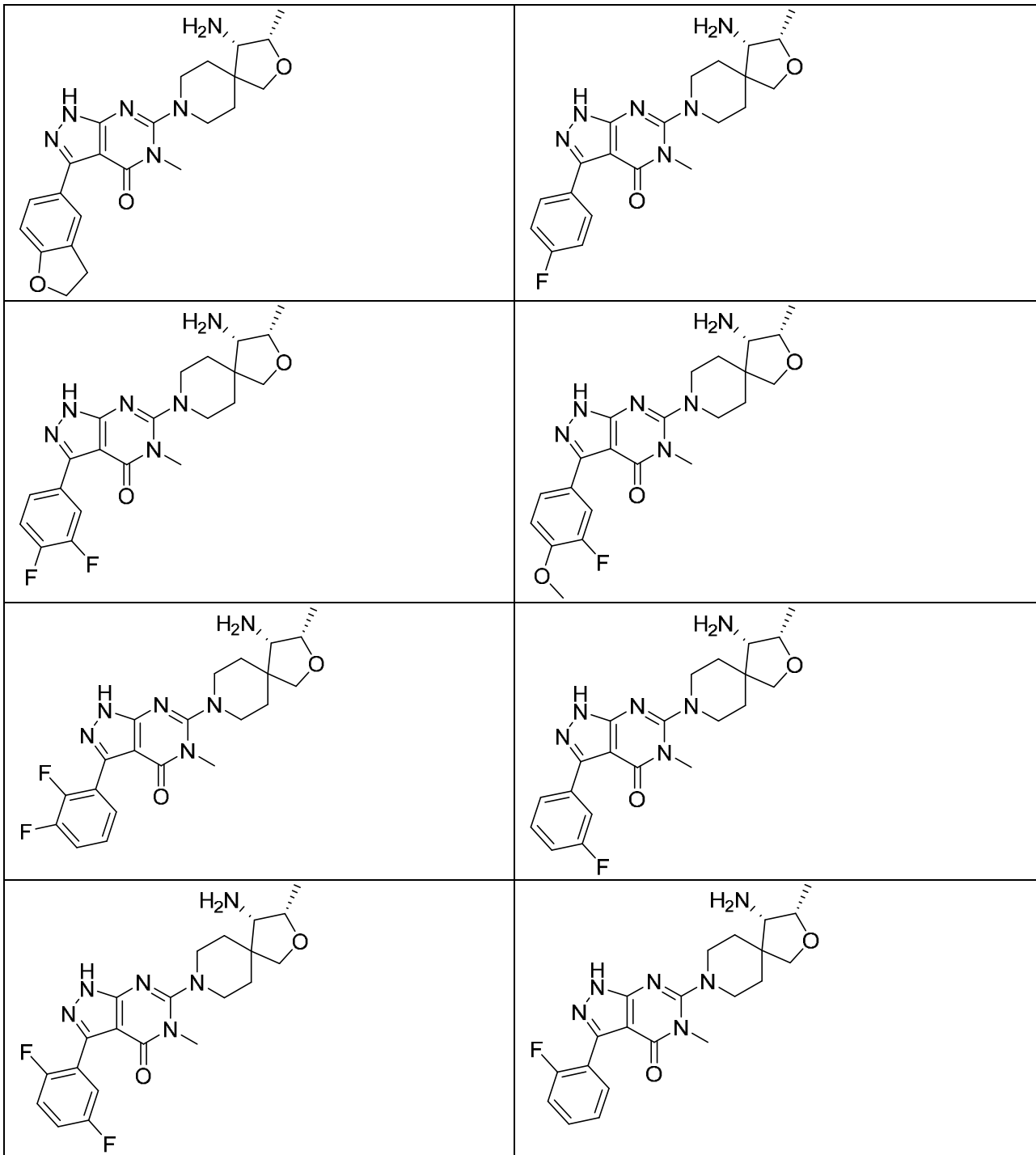


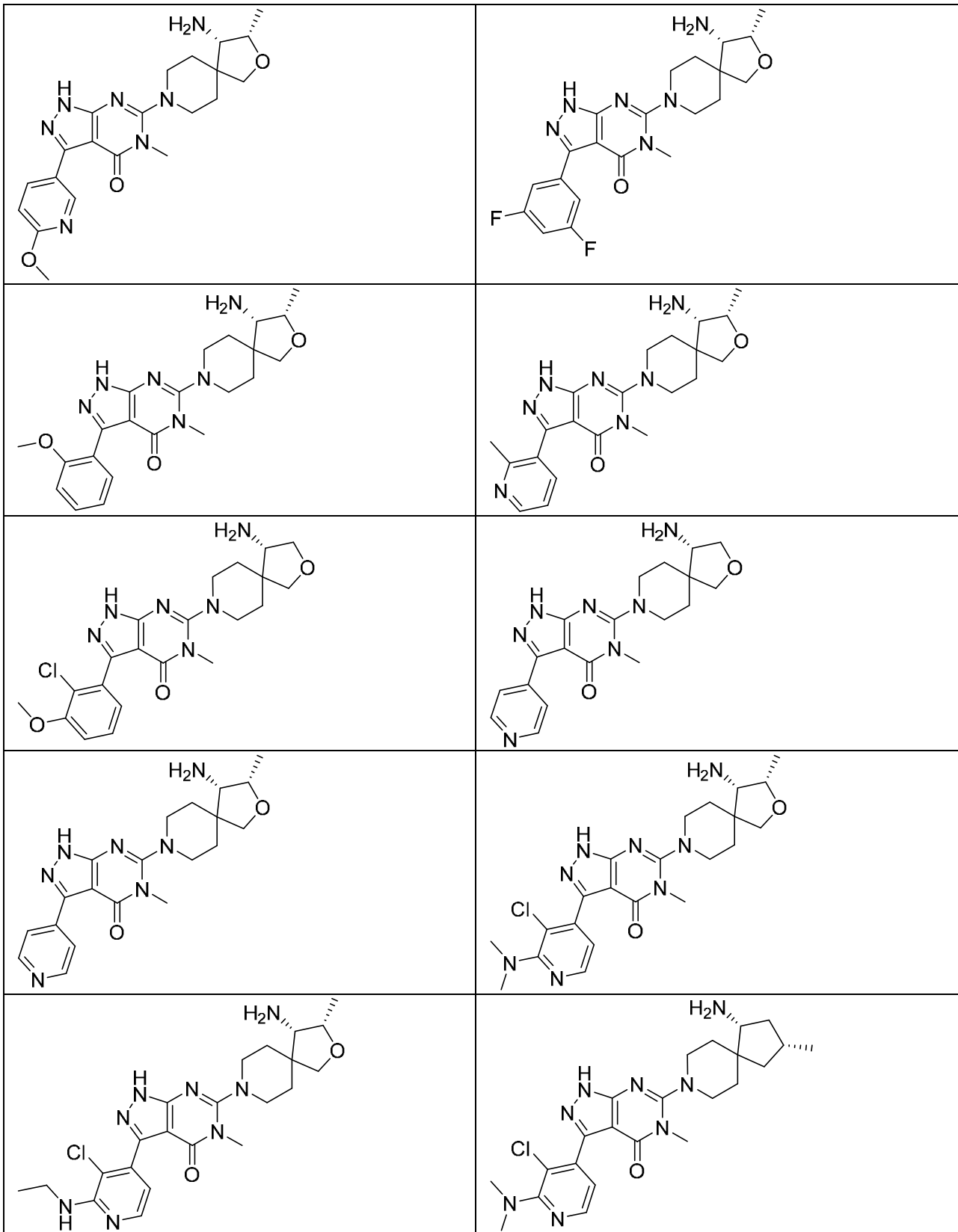


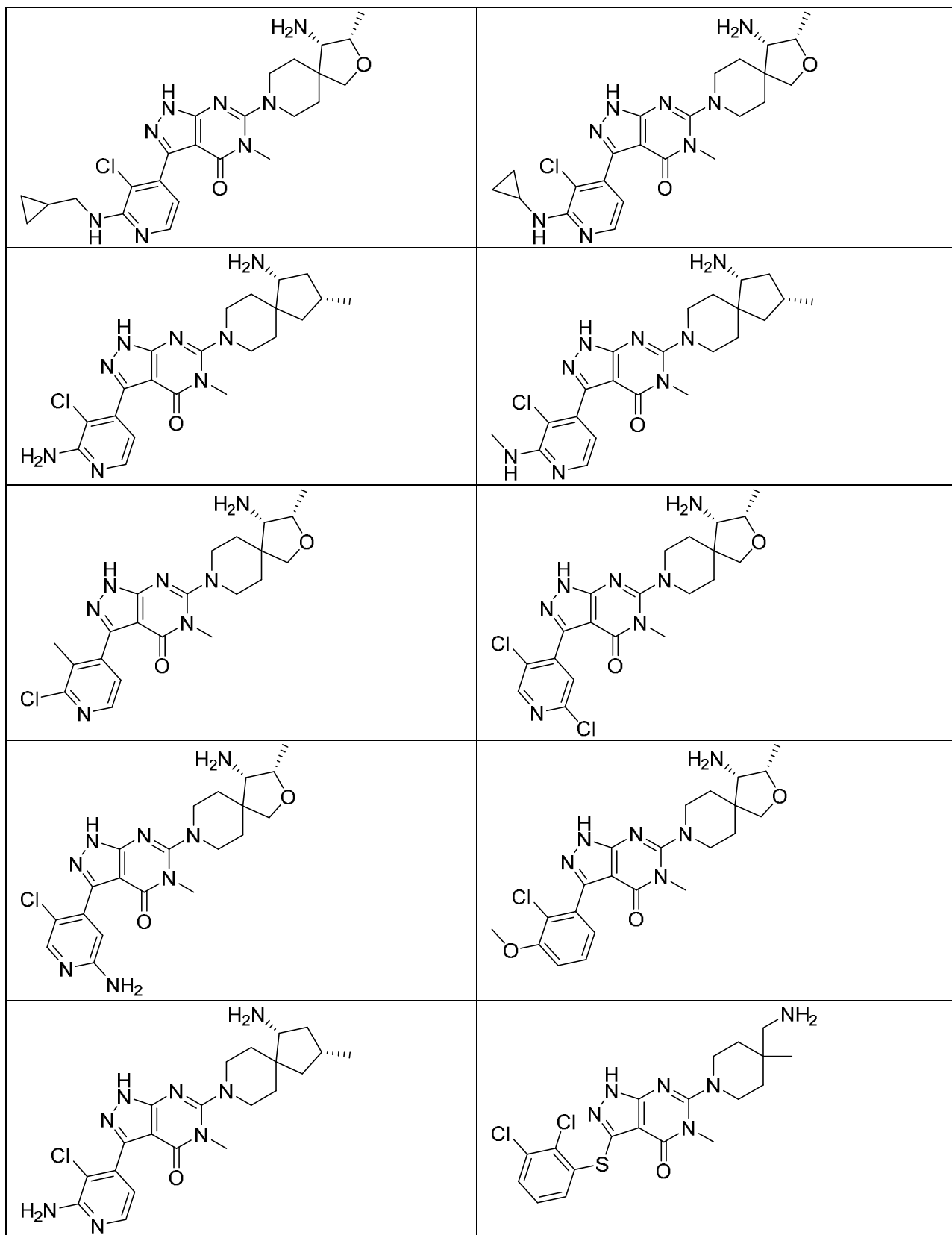




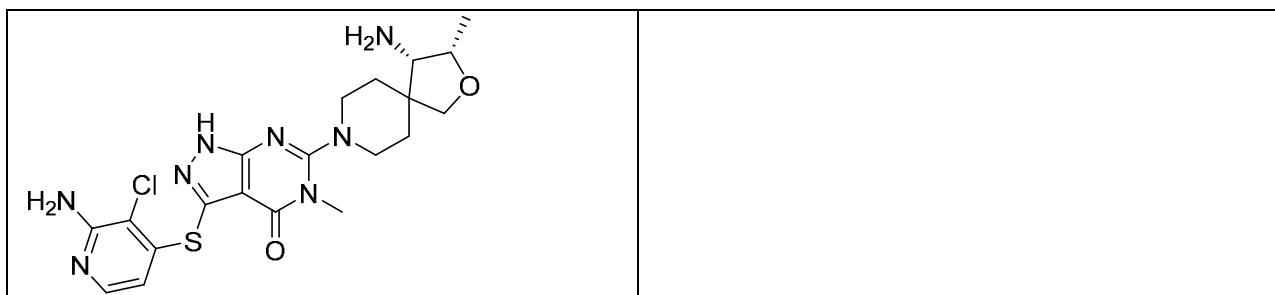






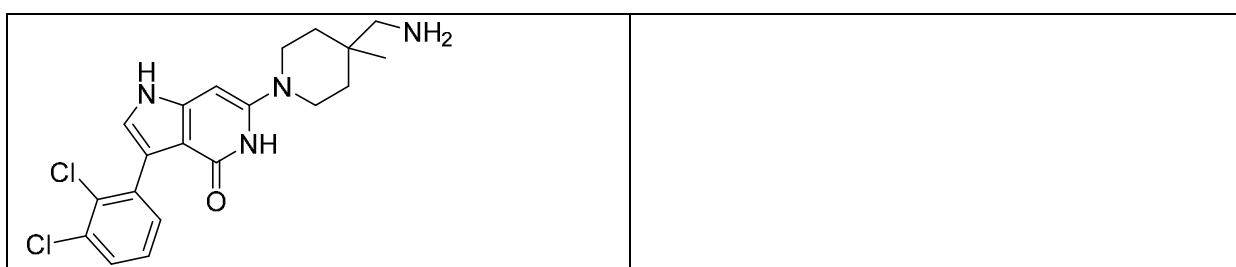






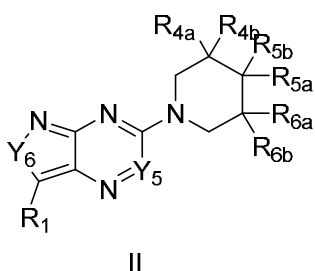
5

En un aspecto adicional de la invención son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



10

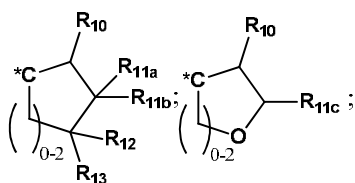
En otro aspecto de la invención son compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de fórmula II:



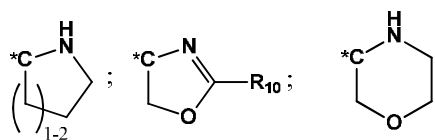
15

20

en que: Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH; Y<sub>6</sub> se selecciona de CH<sub>2</sub> y NH; R<sub>1</sub> se selecciona de R<sub>1a</sub> y -SR<sub>1a</sub>; en la que R<sub>1a</sub> se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina, 2,3-dihidrobencofurano y pirimidina; en la que dicho fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina o pirimidina está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo; R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH; R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo; R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:



25

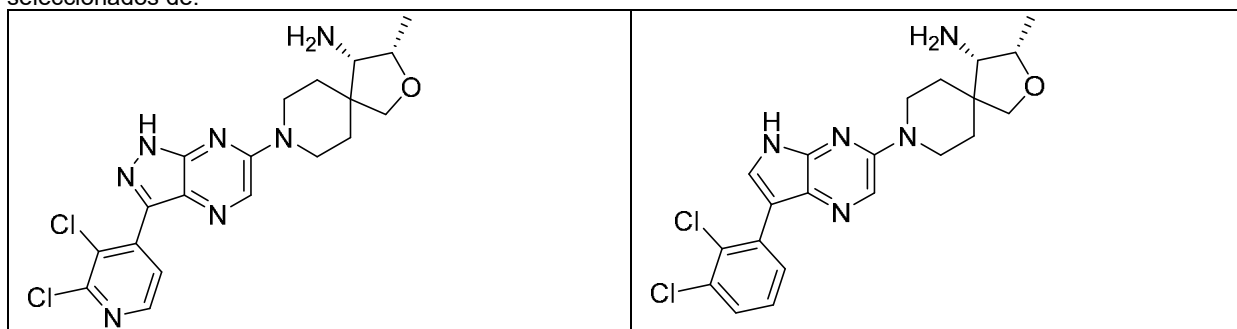


y

5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH.

10

En un aspecto adicional de la invención son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



15 Farmacología y utilidad

La fosfatasa de homología-2 de Src (SHP2) es una proteína tirosina fosfatasa codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares incluyendo la proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 está implicada en la señalización a través de las rutas de Ras-cinasa de proteína activada por mitógenos, JAK-STAT o fosfoinositol 3-cinasa-AKT. SHP2 media la activación de las MAP cinasas Erkl y Erk2 (Erkl/2, Erk) mediante tirosina cinasas receptoras tales como ErbB1, ErbB2 y c-Met.

20

SHP2 tiene dos dominios de homología 2 de Src en el extremo N (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola en el extremo C. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva, que inhibe su propia actividad mediante una red de unión que implica restos de ambos dominios N-SH2 y PTP. En respuesta a estimulación por factor de crecimiento, SHP2 se une a sitios de tirosina fosforilada específicos en proteínas de acoplamiento tales como Gab1 y Gab2 mediante sus dominios SH2. Esto induce un cambio conformacional que provoca la activación de SHP2.

25

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

35

En el síndrome de Noonan (NS) y el síndrome Leopard (LS), las mutaciones de PTPN11 causan LS (múltiples lentigos, anomalías en la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento, sordera sensorineural) y NS (anomalías congénitas incluyendo defectos cardiacos, anomalías craneofaciales y baja estatura). Ambos trastornos son parte de una familia de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones en la línea germinal en componentes de la ruta de cinasa de proteína activada por mitógenos

45

5 RAS/RAF/MEK/ERK, necesaria para el crecimiento y diferenciación normales de las células. La regulación aberrante de esta ruta tiene efectos importantes, particularmente en el desarrollo cardiaco, provocando diversas anomalías, incluyendo defectos valvuloseptales y/o cardiomiopatía hipertrófica (HCM). Las perturbaciones de la ruta de señalización de MAPK se han establecido como centrales para estos trastornos y varios genes candidatos a lo largo de esta ruta se han  
 10 identificado en seres humanos, incluyendo mutaciones en KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 y CBL. El gen más habitualmente mutado en NS y LS es PTPN11. Las mutaciones de la línea germinal en PTPN11 (SHP2) se encuentran en ~50 % de los casos con NS y casi todos los pacientes con LS que comparten determinadas características con NS. Para NS, las sustituciones Y62D e Y63C en la proteína son en gran medida invariables y están entre las mutaciones más habituales. Estas dos mutaciones afectan a la conformación catalíticamente inactiva de SHP2 sin perturbar la unión de la fosfatasa a sus compañeros de señalización fosforilados.

15 En leucemias mielomonocíticas juveniles (JMML), se producen mutaciones somáticas en PTPN11 (SHP2) en aproximadamente un 35 % de los pacientes con JMML, un trastorno mieloproliferativo infantil (MPD). Estas mutaciones de ganancia funcional son típicamente mutaciones puntuales en el dominio N-SH2 o en el dominio fosfatasa, que evita la autoinhibición entre el dominio catalítico y el dominio N-SH2, provocando la actividad de SHP2.

20 En leucemia mieloide aguda, se han identificado mutaciones de PTPN11 en: ~10 % de leucemias agudas pediátricas, tal como síndrome mielodisplásico (MDS); ~7 % de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (B-ALL); y ~4 % de leucemia mieloide aguda (AML).

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

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

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

35 El cáncer de mama es un tipo principal de cáncer y una causa principal de muerte en mujeres, donde las pacientes desarrollan resistencia a los fármacos actuales. Hay cuatro subtipos principales de cánceres de mama incluyendo luminal A, luminal B, de tipo Her2 y triple negativo/de tipo basal. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un cáncer de mama agresivo que carece de tratamiento dirigido específico. El receptor I del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha surgido como diana prometedor en TNBC. La inhibición de Her2, así como EGFR mediante SHP2 puede ser un tratamiento prometedor en cáncer de mama.

40 En el cáncer pulmonar, NSCLC actualmente es una causa principal de mortalidad relacionada con cáncer, representando aproximadamente un 85 % de los cánceres pulmonares (predominantemente adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares). Aunque la quimioterapia citotóxica sigue siendo una parte importante del tratamiento, los tratamientos dirigidos basados en alteraciones genéticas tales como EGFR y ALK en el tumor tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento dirigido.

45 En cáncer de colon, se sabe que aproximadamente un 30 % a un 50 % de los tumores colorrectales tienen KRAS mutada (anómala), y se producen mutaciones de BRAF en un 10 a un 15 % de los cánceres colorrectales. Para un subconjunto de pacientes en cuyos tumores colorrectales se ha demostrado que sobreexpresan EGFR, estos pacientes muestran una respuesta clínica favorable a terapia anti-EGFR.

50 El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más predominantes. La expresión aberrante de tirosina cinasas, reflejada por la fosforilación aberrante de tirosina en células de cáncer gástrico, es conocida en la técnica. Tres tirosina cinasas receptoras, *c-met* (receptor de HGF), receptor 2 de FGF y *erbB2/neu* se amplifican frecuentemente en carcinomas gástricos. Por tanto, las subversión de diferentes rutas de señalización puede contribuir a la progresión de diferentes tipos de cánceres gástricos.

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

60

5 Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN). Altos niveles de expresión de EGFR están correlacionados con un mal pronóstico y resistencia a radioterapia en una diversidad de cánceres, principalmente en carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN). El bloqueo de la señalización de EGFR provoca la inhibición de la estimulación del receptor, la proliferación celular y reducción en la capacidad de invasión y metástasis. El EGFR, por lo tanto, es una diana principal para un nuevo tratamiento antineoplásico en SCCHN.

10 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de SHP2. La divulgación proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de la invención y preparaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

15 Dichos trastornos mediados por SHP2 son cánceres seleccionados de, aunque sin limitación: JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer pulmonar; cáncer de colon; cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad aberrante de SHP2. Los compuestos, por tanto, son útiles para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: NS; LS; JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer pulmonar; cáncer de colon; cáncer gástrico; cáncer de cabeza y cuello.

25 Un inhibidor de SHP2 de la presente invención puede combinarse útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, particularmente en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado, en combinación con uno o más agentes seleccionados de quimioterápicos, por ejemplo, inhibidores de la mitosis tal como un taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina y otros agentes antineoplásicos, por ejemplo, cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidinadiona (5-FU), flutamida o gemcitabina.

Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas en tratamiento, incluyendo actividad sinérgica.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía parenteral.

En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

35 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma sistémica.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un mamífero.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un primate.

40 En determinadas realizaciones, dicho paciente es un ser humano.

45 Los compuestos son adecuados para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por SHP2, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterápico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el sumario de la invención.

#### Composiciones farmacéuticas

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados conjuntamente con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los destinados a absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, granulados, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación mantenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o aerosol aplicado a la piel; (4) vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, crema o espuma; (5) vía sublingual; (6) ocular; (7) transdérmica; (8) nasal; (9) pulmonar; o (10) vía intratecal.

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

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

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

Como se indica anteriormente, determinadas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y, por tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. En este sentido, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos de los compuestos de la presente invención, que son relativamente atóxicas. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o bien por separado, haciendo reaccionar un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

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

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

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

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

10 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquier método conocido en el área farmacéutica. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedador que está en tratamiento y del modo específico de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferiblemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, muy preferiblemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

20 En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención contiene un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares, y vehículos poliméricos, tales como poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación mencionada previamente hace que un compuesto de la presente invención esté biodisponible por vía oral.

25 Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones comprenden la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego si fuera necesario dando forma al producto.

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

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

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

60 Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y granulados, opcionalmente, se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y

5 cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el área de la formulación farmacéutica. También se pueden formular de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para obtener el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para la liberación rápida, por ejemplo, liofilizadas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen únicamente el principio o principios activos, o los liberen, preferiblemente, en determinada parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar comprenden sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

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

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

30 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato y, que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundan en el recto o la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

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

40 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones asépticas con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, amortiguador del pH o propelente que pueda ser necesario.

45 Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, vaselinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

50 Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes corrientes, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

55 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar al cuerpo una administración controlada de un compuesto de la presente invención. Dichas formas farmacéuticas se pueden fabricar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

60 También se contemplan las formulaciones oftálmicas, las pomadas, los polvos, las soluciones oculares y similares como comprendidas por el alcance de esta invención.

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

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

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

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

30 Las formas inyectables de liberación lenta (prolongada) se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en cuestión en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Son ejemplos de otros polímeros biodegradables los poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada por atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

40 Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Se presentan naturalmente en formas convenientes para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción oftálmica, pomada, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la  
45 administración oral.

50 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en este documento, significan modos de administración diferentes de la administración enteral y la administración tópica, generalmente por inyección e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarraquídea e intraesternal.

55 Las frases "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usan en este documento, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de manera diferente a directamente en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

60 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para tratamiento por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo vía oral, nasal, como, por ejemplo, un aerosol, vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, por ejemplo, mediante polvos, pomadas o gotas, incluyendo vía bucal y sublingual.



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

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

10 El nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y magnitud de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el género, el peso, la afección, el estado general de salud y la historia clínica del paciente en tratamiento, y factores similares conocidos en el área médica.

15 Un médico o un veterinario con experiencia en el técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en concentraciones menores que las necesarias para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar la dosis gradualmente hasta que se logre el efecto deseado.

20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad de compuesto que es la dosis mínima eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz depende generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variará de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

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

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

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

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos en cuestión, como se describe anteriormente, formulados conjuntamente con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pócimas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, granulados, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, una pomada o un aerosol aplicada a la piel, los pulmones o las membranas mucosas; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, crema o espuma; (5) por vía sublingual o bucal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

50 El término "tratamiento" tiene la intención de abarcar también profilaxis, tratamiento y cura.

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

55 El compuesto de la invención se puede administrar tal cual o en mezclas con vehículos farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar junto con antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. El tratamiento conjunta, incluye, por tanto, la administración secuencial, simultánea y por separado del compuesto activo, de manera que los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado no hayan desaparecido totalmente cuando se administre el siguiente.

60 La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrine (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12),

1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mayor biodisponibilidad preferiblemente dirigiendo la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, lo que omite de este modo el paso por el hígado, y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

5 Aunque todos los vehículos anfífilos adecuados están contemplados, los vehículos actualmente preferidos son en general aquellos que tienen el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que pueden solubilizar ambos el compuesto de la presente invención y microemulsionarlo en una fase posterior cuando la solución entra en contacto con una fase acuosa compleja (tal como una encontrada en el tubo gastrointestinal humano). Generalmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos los glicéridos grasos de polietileno glicolizado y los polietilenglicoles.

10 Se contemplan particularmente vehículos anfífilos disponibles en el mercado, incluyendo Labrafil Labrasol de la serie Gelucire, o Lauroglicol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-monooleato, PEG-dioleato, PEG-monolaurato y dilaurato, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por varias empresas en EE. UU. y todo el mundo).

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

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

25 En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli(ácidos hialurónicos), policianoacrilatos, y combinaciones, mezclas o copolímeros de los mismos.

30 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa, denominadas por la letra griega alfa, beta o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como consecuencia de la conformación en silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) están ubicados en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están ubicados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrófilas, lo que hace que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, dado que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos de tipo éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con diversos compuestos relativamente hidrófobos incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos tales como 17.beta-estradiol (véase, por ejemplo, van Uden et al. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejos tiene lugar por interacciones de Van der Waals y por la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase, Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

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

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), et al. (patente de Estados Unidos n.º 3453259) y Gramera, et al. (patente de Estados Unidos n.º 3459731) describieron ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), patente de Estados Unidos n.º 3453257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, patente de Estados Unidos n.º 3420788), y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), patente de Estados Unidos n.º 3426011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han anexado a la ciclodextrina precursora ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiofosfónicos, ácidos tiosulfínicos y ácidos sulfónicos [véase, Parmeter (III), *supra*]. Además se han descrito derivados de éter sulfoalquílico de ciclodextrina por Stella, et al. (patente de Estados Unidos n.º 5134127).

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

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

La bicapa lipídica de un liposoma puede contener lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de modo que las cadenas de PEG se prolonguen desde la superficie interior de la bicapa lipídica al espacio interior encapsulado por el liposoma, y se prolonguen desde el exterior de la bicapa lipídica al entorno circundante.

Los principios activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están solubilizados. Los agregados de tensioactivo y principio activo (tales como emulsiones o micelas que contienen el principio activo de interés) pueden estar atrapados dentro del espacio interior de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa dispersando y solubilizando el principio activo, y se puede seleccionar de cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado incluyendo, aunque sin limitación, lisofosfatidilcolinas (LPC) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente C.sub.14 a aproximadamente C.sub.20). Los lípidos derivatizados con polímeros tales como los PEG-lípidos también se pueden utilizar para la formación de micelas puesto que actuarán inhibiendo la fusión de la micela/membrana, y la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo disminuye la CMC del tensioactivo y favorece la formación de micelas. Se prefieren tensioactivos con valores de CMC en el intervalo micromolar; los tensioactivos de CMC mayor se pueden utilizar para preparar micelas atrapadas en los liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de tensioactivos micelares podrían afectar a la estabilidad de la bicapa liposómica y serían un factor al diseñar un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por cualquiera de una diversidad de técnicas que son conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4235871; solicitudes PCT publicadas WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

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

En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para que tengan tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de dimensionamiento eficaz consiste en la extrusión de una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de los poros de la membrana corresponderá a grandes rasgos a los tamaños más grandes de los liposomas producidos por extrusión a través de la membrana. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4737323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsulado, la concentración del fármaco encapsulado y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación se

puede manipular para que sea dependiente del pH, por ejemplo, usando un recubrimiento sensible al pH que libere solamente a un pH bajo, como en el estómago, o a un pH mayor, como en el intestino. Se puede usar un recubrimiento entérico para lograr que no se produzca la liberación hasta después de pasar a través del estómago. Se pueden usar varios recubrimientos o mezclas de cianamida encapsuladas en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida de la liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante inclusión de sales o agentes formadores de poros, lo que puede aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco por difusión desde la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que aumenten la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, añadir como una fase diferente (es decir, como partículas), o se pueden codisolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debería ser entre un 0,1 y un treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cinc e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y tensioactivos tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se añaden como partículas. El intervalo debería estar entre un uno y un treinta por ciento (p/p de polímero).

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

#### 25 Combinaciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula I (o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I) es especialmente adecuado para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en este documento; en el que la respuesta al tratamiento es beneficiosa como se demuestra, por ejemplo, por la eliminación parcial o completa de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta la cura completa o remisión.

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

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

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

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

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

Inhibidores de MEK - trametinib.

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

60 inhibidores del receptor de HER2: Trastuzumab (vendido con el nombre comercial Herceptin® por Genentech/Roche), neratinib (también conocido como HKI-272, (2*E*)-*N*-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida, y descrito en la publicación PCT n.º WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (vendido con el nombre comercial Tykerb® por GlaxoSmithKline); Trastuzumab emtansina (en los Estados Unidos, ado-

- trastuzumab emtansina, nombre comercial Kadcyła) - un conjugado de anticuerpo-fármaco que consiste en el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) unido al agente citotóxico mertansina (DM1);
- 5 anticuerpos contra CD20: Rituximab (vendido con el nombre comercial Riuxan® y MabThera® por Genentech/Roche), tositumomab (vendido con los nombres comerciales Bexxar® por GlaxoSmithKline), ofatumumab (vendido con el nombre comercial Arzerra® por GlaxoSmithKline);
- 10 inhibidores de tirosina cinasa: clorhidrato de Erlotinib (vendido con el nombre comercial Tarceva® por Genentech/Roche), Linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, también conocido como ABT 869, disponible en Genentech), malato de sunitinib (vendido con el nombre comercial Sutent® por Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 6780996), dasatinib (vendido con el nombre comercial Sprycel® por Bristol-Myers Squibb), armala (también conocido como pazopanib, vendido con el nombre comercial Votrient® por GlaxoSmithKline), imatinib y mesilato de imatinib (vendido con los nombres comerciales Gilvec® y Gleevec® por Novartis);
- 15 inhibidores de la síntesis de ADN: Capecitabina (vendido con el nombre comercial Xeloda® por Roche), clorhidrato de gemcitabina (vendido con el nombre comercial Gemzar® por Eli Lilly and Company), nelarabina ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolane-3,4-diol, vendido con los nombres comerciales Arranon® y Atriance® por GlaxoSmithKline);
- 20 agentes antineoplásicos: oxaliplatino (vendido con el nombre comercial Eloxatin® por Sanofi-Aventis y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4169846);
- 25 inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Gefitinib (vendido con el nombre comercial Iressa®), N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[[3"S"]-tetrahidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, vendido con el nombre comercial Tovok® por Boehringer Ingelheim), cetuximab (vendido con el nombre comercial Erbitux® por Bristol-Myers Squibb), panitumumab (vendido con el nombre comercial Vectibix® por Amgen);
- 30 inhibidores de la dimerización de HER: Pertuzumab (vendido con el nombre comercial Omnitarg®, por Genentech);
- moduladores de factor estimulador de colonias de granulocitos humano (G-CSF): Filgrastim (vendido con el nombre comercial Neupogen® por Amgen);
- 35 inmunomoduladores: Afutuzumab (disponible en Roche®), pegfilgrastim (vendido con el nombre comercial Neulasta® por Amgen), lenalidomida (también conocido como CC-5013, vendido con el nombre comercial Revlimid®), talidomida (vendido con el nombre comercial Thalomid®);
- inhibidores de CD40: Dacetuzumab (también conocido como SGN-40 o huS2C6, disponible en Seattle Genetics, Inc);
- 40 agonistas del receptor proapoptótico (PARA): Dulanermin (también conocido como AMG-951, disponible en Amgen/Genentech);
- 45 antagonistas de Hedgehog: 2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonil)-benzamida (también conocido como GDC-0449, y descrito en la publicación PCT n.º WO 06/028958);
- 50 inhibidores de PI3K: 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941 y descrito en las publicaciones PCT n.º WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT n.º WO 06/122806);
- inhibidores de fosfolipasa A2: Anagrelida (vendido con el nombre comercial Agrylin®);
- 55 inhibidores de BCL-2: 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-morfolinil)-1-[[feniltio]metil]propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida (también conocido como ABT-263 y descrito en la publicación PCT n.º WO 09/155386);
- inhibidores de cinasa cinasa de proteína activada por mitógenos (MEK): XL-518 (n.º Cas 1029872-29-4, disponible en ACC Corp.);
- 60 inhibidores de aromatasas: Exemestano (vendido con el nombre comercial Aromasin® por Pfizer), letrozol (vendido con el nombre comercial Femara® por Novartis), anastrozol (vendido con el nombre comercial Arimidex®);

- inhibidores de topoisomerasa I: Irinotecán (vendido con el nombre comercial Camptosar® por Pfizer), clorhidrato de topotecán (vendido con el nombre comercial Hycamtin® por GlaxoSmithKline);
- 5 inhibidores de topoisomerasa II: etopósido (también conocido como VP-16 y fosfato de etopósido, vendido con los nombres comerciales Toposar®, VePesid® y Etopophos®), tenipósido (también conocido como VM-26, vendido con el nombre comercial Vumon®);
- 10 inhibidores de mTOR: Temsirolimús (vendido con el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimús (antiguamente conocido como deferolimús, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la publicación PCT n.º WO 03/064383), everolimús (vendido con el nombre comercial Afinitor® por Novartis);
- 15 inhibidores de la reabsorción de hueso osteoclástico: ácido 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil-fosónico monohidrato (vendido con el nombre comercial Zometa® por Novartis);
- 20 conjugados de anticuerpo contra CD33 y fármaco: Gemtuzumab ozogamicina (vendido con el nombre comercial Mylotarg® por Pfizer/Wyeth);
- conjugados de anticuerpo contra CD22 y fármaco: Inotuzumab ozogamicina (también mencionado como CMC-544 y WAY-207294, disponible en Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);
- 25 conjugados de anticuerpo contra CD20 y fármaco: Ibritumomab tiuxetán (vendido con el nombre comercial Zevalin®);
- análogos de somatostatina: octreotida (también conocido como acetato de octreotida, vendido con los nombres comerciales Sandostatin® y Sandostatin LAR®);
- 30 interleucina-11 (IL-11) sintética: oprelvecina (vendido con el nombre comercial Neumega® por Pfizer/Wyeth);
- eritropoyetina sintética: Darbepoetina alfa (vendido con el nombre comercial Aranesp® por Amgen);
- inhibidores del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANK): Denosumab (vendido con el nombre comercial Prolia® por Amgen);
- 35 peptidocuerpos miméticos de trombopoyetina: Romiplostim (vendido con el nombre comercial Nplate® por Amgen);
- estimuladores del crecimiento celular: Palifermin (vendido con el nombre comercial Kepivance® por Amgen);
- 40 anticuerpos antirreceptor del factor de crecimiento 1 de tipo insulina (IGF-1R): Figitumumab (también conocido como CP-751,871, disponible en ACC Corp), robatumumab (n.º CAS 934235-44-6);
- anticuerpos anti-CS1: Elotuzumab (HuLuc63, n.º CAS 915296-00-3);
- 45 anticuerpos contra CD52: Alemtuzumab (vendido con el nombre comercial Campath®);
- inhibidores de CTLA-4: Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible en Pfizer, antiguamente conocido como ticilimumab, CP-675,206), ipilimumab (anticuerpo contra CTLA-4, también conocido como MDX-010, n.º CAS 477202-00-9);
- 50 inhibidores de histona desacetilasa (HDI): Voninostat (vendido con el nombre comercial Zolinza® por Merck);
- agentes alquilantes: Temozolomida (vendido con los nombres comerciales Temodar® y Temodal® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocido como actinomicina-D y vendido con el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, vendido con el nombre comercial Alkeran®), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), vendido con el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendido con el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendido con el nombre comercial Treanda®), busulfán (vendido con los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®), carboplatino (vendido con el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocido como CCNU, vendido con el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido con los nombres comerciales PlatinoI® y PlatinoI®-AQ), clorambucilo (vendido con el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendido con los nombres comerciales Cytosan® y Neosar®), dacarbazina (también conocido como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, vendido con el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina

- (también conocido como hexametilmelamina (HMM) vendido con el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendido con el nombre comercial Ifex®), procarbazona (vendido con el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocido como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendido con el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendido con el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocido como tiosfosfoamida, TESPAs y TSPA, vendido con el nombre comercial Tioplex®);
- 5 modificadores de la respuesta biológica: bacilo de Calmette-Guérin (vendido con los nombres comerciales theraCys® y TICE® BCG), denileucina difitox (vendido con el nombre comercial Ontak®);
- 10 antibióticos antitumorales: doxorubicina (vendido con los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendido con el nombre comercial lenoxane®), daunorrubicina (también conocido como clorhidrato de dauorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendido con el nombre comercial Cerubidine®), daunorrubicina liposómica (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendido con el nombre comercial DaunoXome®), mitoxantrona (también conocido como DHAD, vendido con el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendido con el nombre comercial Ellence™),
- 15 idarrubicina (vendido con los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomicina C (vendido con el nombre comercial Mutamycin®);
- agentes antimicrotúbulos: Estramustina (vendido con el nombre comercial Emcyl®);
- 20 inhibidores de catepsina K: Odanacatib (también conocido como MK-0822, N-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N<sup>2</sup>-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida, disponible en Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp., y ChemieTek, y descrito en la publicación PCT n.º WO 03/075836);
- análogos de epotilona B: Ixabepilona (vendido con el nombre comercial Lxemprea® por Bristol-Myers Squibb);
- 25 inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP): Tanespimicina (17-ailamino-17-demetoxigeldanamicina, también conocido como KOS-953 y 17-AAG, disponible en SIGMA, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4261989);
- agonistas de TpoR: Eltrombopag (vendido con los nombres comerciales Promacta® y Revolade® por GlaxoSmithKline);
- 30 agentes antimetabólicos: Docetaxel (vendido con el nombre comercial Taxotere® por Sanofi-Aventis);
- inhibidores de corticoesteroides: aminoglutetimida (vendido con el nombre comercial Cytadren®);
- 35 antiandrogénicos: Nilutamida (vendido con los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), bicalutamida (vendido con el nombre comercial Casodex®), flutamida (vendido con el nombre comercial Fulexin™);
- andrógenos: Fluoximasterona (vendido con el nombre comercial Halotestin®);
- 40 inhibidores del proteasoma: Bortezomib (vendido con el nombre comercial Velcade®);
- inhibidores de CDK1: Alvocidib (también conocido como flovopirdol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5621002);
- 45 agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): Leuprolida o acetato de leuprolida (vendido con los nombres comerciales Viadure® por Bayer AG, Eligard® por Sanofi-Aventis y Lupron® por Abbott Lab);
- agentes antineoplásicos de taxano: Cabazitaxel (1-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-triil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato), larotaxel (benzoato de (2α,3ξ,4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[(2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoilo]oxi)-1-hidroxi-9-oxo-5,20-epoxi-7,19-ciclotax-11-en-2-ilo);
- 50 agonistas del receptor de 5HT1a: Xaliprodeno (también conocido como SR57746, 1-[2-(2-naftil)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5266573);
- 55 vacunas de HPC: Cervarix® vendido por GlaxoSmithKline, Gardasil® vendido por Merck;
- agentes quelantes de hierro: Deferasinox (vendido con el nombre comercial Exjade® por Novartis);
- 60 antimetabolitos: Claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendido con el nombre comercial leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido con el nombre comercial Adrucil®), 6-tioguanina (vendido con el nombre comercial Purinethol®), pemetrexed (vendido con el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocido como arabinosilcitosina (Ara-C), vendido con el nombre

- comercial Cytosar-U®), citarabina liposómica (también conocido como Ara-C liposómica, vendido con el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendido con el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendido con los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendido con el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendido con el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocido como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendido con el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como ametopterina, metotrexato sodio (MTX), vendido con los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), pentostatina (vendido con el nombre comercial Nipent®);
- 5
- bisfosfonatos: Pamidronato (vendido con el nombre comercial Aredia®), ácido zoledrónico (vendido con el nombre comercial Zometa®);
- 10
- agentes desmetilantes: 5-azacitidina (vendido con el nombre comercial Vidaza®), decitabina (vendido con el nombre comercial Dacogen®);
- 15
- alcaloides vegetales: Paclitaxel unido a proteína (vendido con el nombre comercial Abraxane®), vinblastina (también conocido como sulfato de vinblastina, vincaleucoblastina y VLB, vendido con los nombres comerciales Alkaban-AQ® y Velban®), vincristina (también conocido como sulfato de vincristina, LCR, y VCR, vendido con los nombres comerciales Oncovin® y Vincasar Pfs®), vinorelbina (vendido con el nombre comercial Navelbine®), paclitaxel (vendido con los nombres comerciales Taxol y Onxal™);
- 20
- retinoides: Alitretinoína (vendido con el nombre comercial Panretin®), tretinoína (ácido todo-trans retinoico, también conocido como ATRA, vendido con el nombre comercial Vesanoid®), Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido con los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® y Sotret®), bexaroteno (vendido con el nombre comercial Targretin®);
- 25
- glucocorticoesteroides: Hidrocortisona (también conocido como cortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona, y vendido con los nombres comerciales Ala-Cort®, fosfato de hidrocortisona, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® y Lanacort®), dexametazona ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona), prednisolona (vendido con los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® y Prelone®), prednisona (vendido con los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (también conocido como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona, vendido con los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®);
- 30
- citocinas: interleucina-2 (también conocido como aldesleucina e IL-2, vendido con el nombre comercial Proleukin®), interleucina-11 (también conocido como oprevelcina, vendido con el nombre comercial Neumega®), alfa interferón alfa (también conocido como IFN-alfa, vendido con los nombres comerciales Intron® A y Roferon-A®);
- 35
- reguladores por disminución del receptor de estrógenos: Fulvestrant (vendido con el nombre comercial Faslodex®);
- 40
- antiestrogénicos: tamoxifeno (vendido con el nombre comercial Novaldex®);
- toremifeno (vendido con el nombre comercial Fareston®);
- 45
- moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno (vendido con el nombre comercial Evista®);
- agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante (LHRH): goserelina (vendido con el nombre comercial Zoladex®);
- 50
- progesteronas: megestrol (también conocido como acetato de megestrol, vendido con el nombre comercial Megace®);
- agentes citotóxicos variados: trióxido de arsénico (vendido con el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (también conocido como L-asparaginasa, L-asparaginasa de *Erwinia*, vendido con los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®).
- 55
- Un compuesto de fórmula (I) también puede usarse en combinación con los siguientes tratamientos complementarios:
- fármacos contra las náuseas: antagonistas del receptor de NK-1: Casopitant (vendido con los nombres comerciales Rezonix® y Zunrisa® por GlaxoSmithKline); y
- 60
- agentes citoprotectores: Amifostina (vendido con el nombre comercial Ethyol®), leucovorina (también conocido como leucovorina de calcio, factor de *citrovorum* y ácido folínico).

#### Procesos para fabricar compuestos de la invención

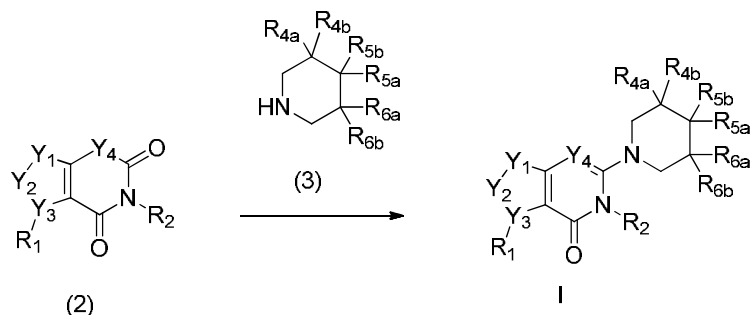


La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en el lugar que se quiere que se encuentren en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones.

5 Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción I:

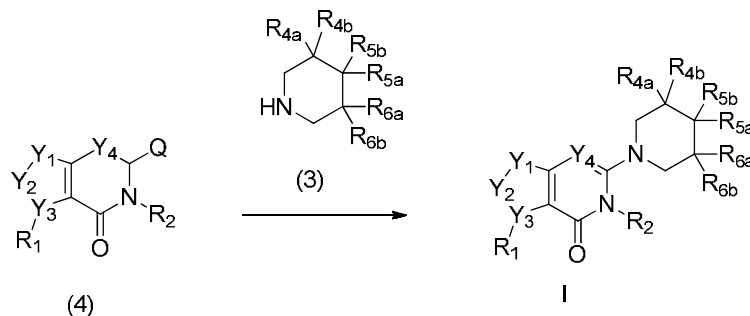
10 Esquema de reacción I:



15 en que X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>5b</sub>, R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> son como se definen por el sumario de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de un disolvente adecuado (tal como MeCN, DMF o similares), un agente de acoplamiento adecuado (tal como BOP-Cl, BOP o similares) y un catalizador adecuado (tal como DBU o similares). La reacción avanza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 100 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en completarse.

20

Esquema de reacción II:

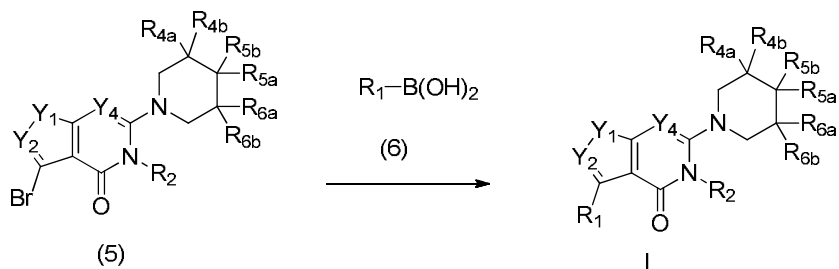


25 en que X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>5b</sub>, R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> son como se definen por el sumario de la invención y Q es un grupo saliente tal como metilsulfonilo, cloro o similares. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de un disolvente adecuado (tal como DMSO, NMP o similares) y una base adecuada (tal como DIPEA o similares). La reacción avanza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en completarse.

30

Los compuestos de fórmula I, en que Y<sub>3</sub> es carbono, pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción III:

35 Esquema de reacción III:



en que X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>5b</sub>, R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> son como se definen por el sumario de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 6 en presencia de un disolvente adecuado (tal como THF o similares), un catalizador adecuado (tal como cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) o similares) y un amortiguador del pH adecuado (tal como fosfato de potasio o similares). La reacción avanza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 100 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en completarse.

Pueden encontrarse ejemplos detallados de la síntesis de compuestos de fórmula I en los ejemplos, *infra*.

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

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

Los compuestos de fórmula I también se pueden modificar agregándoles funcionalidades apropiadas para aumentar propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de este tipo son conocidas en el técnica e incluyen las que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, aunque sin limitación, esterificación, por ejemplo, con polietilenglicoles, derivatización con sustituyentes pivaloiloxi o ácidos grasos, conversión en carbamatos, hidroxilación de anillos aromáticos y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos.

Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o los intermedios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos de fórmula I novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden usar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o a un compuesto de fórmula I anteriormente y a partir de ahora en este documento se debe entender que hace referencia al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales del mismo, según sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

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

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

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

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

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

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

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Se pueden preparar hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente por recristalización de una mezcla de disolvente acuosa/orgánica, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

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

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

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

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

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

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

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

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

(g) opcionalmente convertir un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

5 no derivatizada.

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o divulgados en los ejemplos siguientes.

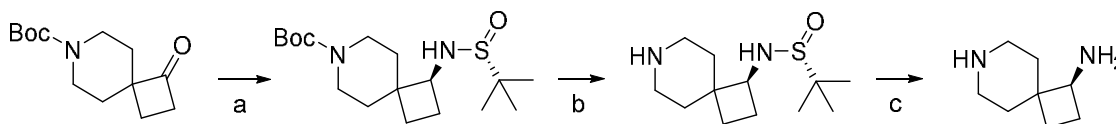
10 Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar asimismo otros métodos bien conocidos.

## 15 Ejemplos

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

## 35 Intermedio 1

### (*S*)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina



40 (a) Una solución de 1-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (5,24 g, 21,9 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (16,2 ml, 54,7 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,45 g, 28,5 mmol) en THF (99 ml) se agitó durante 12 h a 65 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (9,9 ml) seguido de borohidruro de litio (1,43 g, 65,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente MeOH para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de salmuera. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y después se filtró a través de Celite. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 1-((*R*)-1,1-dimeteilsulfinamido)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (4,79 g, 13,90 mmol) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 345,3 (M+H)<sup>+</sup>.

50 (b) Una solución de 1-((*R*)-1,1-dimeteilsulfinamido)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,4 g, 1,16 mmol) en TFA (450 µl, 5,81 mmol) y DCM (3,5 ml) se agitó durante 30 min a 40 °C. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. hasta pH ~11 y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-il)propano-2-sulfinamida (237 mg, 0,97 mmol) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 245,5 (M+H)<sup>+</sup>.

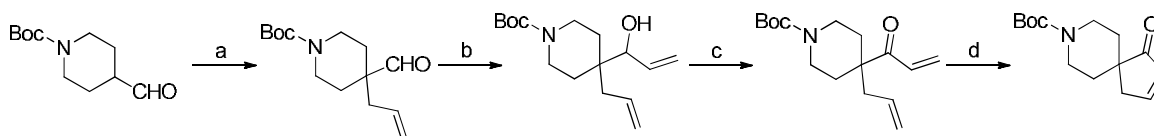
55 (c) Una solución de (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-il)propano-2-sulfinamida (200 mg, 0,58 mmol) en DCM se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 1,45 ml, 5,81 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Al completarse, la reacción se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar (S)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina (124 mg, 0,58 mmol, 100 % de rendimiento).

### Intermedio 2

5

#### (S)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina



10 (a) Una mezcla de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,0 g, 164 mmol), *tert*-butóxido de litio (15,77 g, 197 mmol) y alilbromuro (11,54 ml, 189 mmol) en DMF (328 ml) se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat.: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 500 ml) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-25 % de eluyente  $\text{EtOAc}$ /heptano) para dar 4-alil-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g, 95 mmol) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 9,52 (s, 1 H), 5,53-5,76 (m, 1 H), 4,96-5,19 (m, 2 H), 3,80 (s a., 2 H), 2,97 (t,  $J=11,49$  Hz, 2 H), 2,26 (d,  $J=7,33$  Hz, 2 H), 1,95 (dt,  $J=13,71$ , 3,13 Hz, 2 H), 1,38-1,58 (m, 11 H).

15

20 (b) A una solución de 4-alil-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g, 95 mmol) en THF (300 ml) se añadió (a -78 °C y en atmósfera de  $\text{N}_2$ ) bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 118 ml, 118 mmol). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente en 1 h. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (250 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-alil-4-(1-hidroxiail) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 9,52 (s, 1 H), 5,56-5,75 (m, 1 H), 5,05-5,18 (m, 2 H), 3,80 (s a., 2 H), 2,97 (t,  $J=11,49$  Hz, 2 H), 2,26 (d,  $J=7,33$  Hz, 2 H), 1,96 (dt,  $J=13,83$ , 3,06 Hz, 2 H), 1,49-1,60 (m, 2 H), 1,41-1,49 (m, 9 H). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30 (c) Una mezcla de 4-alil-4-(1-hidroxiail) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (44,3 g, 105 mmol) en DCM (380 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía  $\text{NaHCO}_3$ : $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. sat. (1:1, 300 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se suspendió en heptano (250 ml) y se sonicó durante 5 min. La suspensión blanca se filtró a través de una capa de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-acriloil-4-alilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,5 g, 95 mmol) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 6,81 (dd,  $J=16,93$ , 10,36 Hz, 1 H), 6,40 (dd,  $J=16,80$ , 1,89 Hz, 1 H), 5,71 (dd,  $J=10,36$ , 2,02 Hz, 1 H), 5,46-5,66 (m, 1 H), 4,91-5,14 (m, 2 H), 3,78 (s a., 2 H), 2,96 (s a., 2 H), 2,25-2,39 (m, 2 H), 1,97-2,15 (m, 2 H), 1,37-1,57 (m, 11 H). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

40 (d) A una solución de 4-acriloil-4-alilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,5 g, 95 mmol) en tolueno (desgasificado, 850 ml) se añadió catalizador de Grubbs II (2,02 g, 2,38 mmol) en tolueno (desgasificado, 100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a 85 °C. El disolvente se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-40 % de eluyente  $\text{EtOAc}$ /heptano) para dar 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (20,76 g, 83 mmol) como un sólido pardo. Una solución de este compuesto y 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (565 mg, 2,49 mmol) en tolueno (540 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La solución roja brillante resultante se filtró a través de una capa de Celite. Se añadió carbón vegetal (200 g) y la suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-40 % de eluyente  $\text{EtOAc}$ /heptano) para dar 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (15,6 g, 62,3 mmol) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 7,63-7,74 (m, 1 H), 6,20 (dt,  $J=5,81$ , 2,15 Hz, 1 H), 3,99-4,25 (m, 2 H), 2,92 (t,  $J=11,62$  Hz, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,72-1,86 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,29 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H).

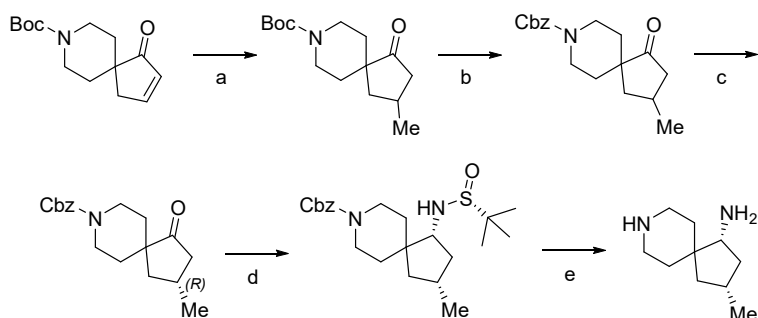
45

50

### Intermedio 3

55

#### (1R,3R)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



5 (a) A una suspensión de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,2 g, 16,71 mmol) y CuI (6,37 g, 33,4 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 ml) se añadió (a 0 °C y en atmósfera de N<sub>2</sub>) MeLi (1,6 M en THF, 31,3 ml, 50,1 mmol). Después de agitar durante 90 min a 0 °C, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g, 15,82 mmol) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,89-4,00 (m, 1 H), 3,83 (d, *J*=13,39 Hz, 1 H), 3,11 (ddd, *J*=13,64, 10,36, 3,28 Hz, 1 H), 2,99 (ddd, *J*=13,58, 10,42, 3,54 Hz, 1 H), 2,47-2,59 (m, 1 H), 2,19-2,36 (m, 2 H), 1,74-1,97 (m, 2 H), 1,50-1,65 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,33-1,44 (m, 2 H), 1,17 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H).

15 (b) Una mezcla de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g, 15,82 mmol) y TFA (17 ml) en DCM (80 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Una mezcla del residuo resultante, DIPEA (13,82 ml, 79 mmol) y clorofornato de bencilo (3,39 ml, 23,73 mmol) en DCM (80 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g, 15,20 mmol) como un aceite amarillo claro. LCMS: *m/z* 302,2 (M+H)<sup>+</sup>.

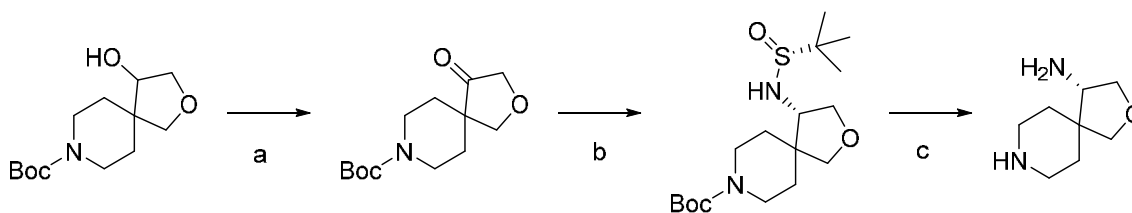
25 (c) El 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g, 15,20 mmol) se purificó adicionalmente por SFC quiral de la siguiente manera: columna: IA 21 x 250 mm, caudal: 70 g por minuto, fase móvil: 45 % (9:1 de EtOH:MeCN) en CO<sub>2</sub>, detección: 220 nm de UV para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato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

30 (d) Una solución de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-bencilo (2,02 g, 6,70 mmol), etóxido de titanio (IV) (5,62 ml, 26,8 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,625 g, 13,4 mmol) en THF (67 ml) se agitó durante 16 h a 65 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (12 ml) seguido de borohidruro de litio (0,438 g, 20,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -78 °C hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (5-90 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-bencilo (1,94 g, 4,77 mmol) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 407,3 (M+H)<sup>+</sup>.

40 (e) Una mezcla de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-bencilo (100 mg, 0,246 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 1,5 ml, 6,5 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó en un reactor de microondas durante 14 h a 140 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida para dar (1*R*,3*R*)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 169,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 4

45 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



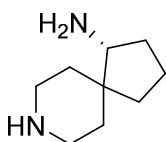
5 (a) Una solución de 4-hidroxi-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (544 mg, 2,11 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (1,39 g, 3,17 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C. Al completarse, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat.:Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. 1:1 (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, después la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (470 mg, 1,84 mmol) como un aceite incoloro que cristalizó tras de un periodo de reposo. LCMS: *m/z* 256,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,08 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,88 (dt, *J*=13,7, 4,9 Hz, 2 H), 3,12 (ddd, *J*=13,6, 9,8, 3,6 Hz, 2 H), 1,75 (ddd, *J*=13,9, 9,7, 4,2 Hz, 2 H), 1,58-1,51 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

15 (b) Una solución de 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,86 mmol), etóxido de titanio (IV) (725 µl, 3,45 mmol), y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (209 mg, 1,72 mmol) en THF (4 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió borohidruro de litio (23 mg, 1,06 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (170 mg, 0,47 mmol). LCMS: *m/z* 361,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 (c) Una solución de 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (165 mg, 0,44 mmol) en MeOH se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 1,10 ml, 4,40 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró, después se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar (*S*)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina. LCMS: *m/z* 171 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 5

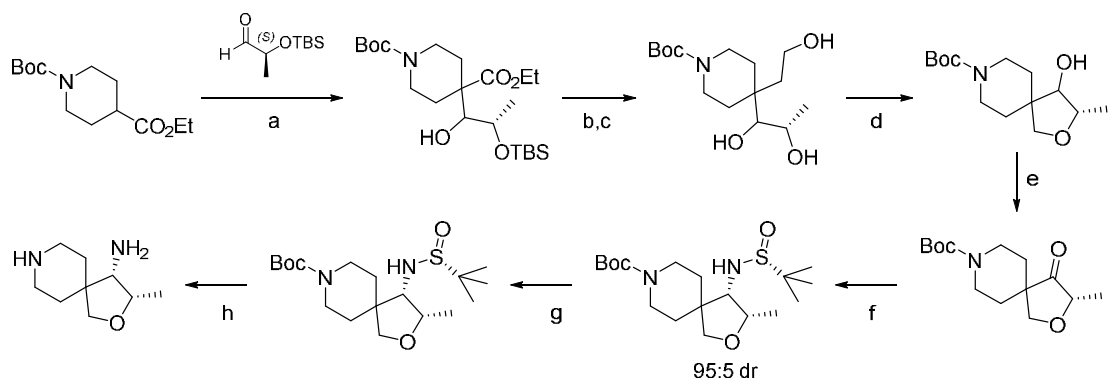
30 (*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



35 El **intermedio 5** se sintetizó usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento aplicado en la síntesis de **intermedio 4** usando la correspondiente cetona y sulfonamida.

### Intermedio 6

4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo



(a) A una solución a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  de diisopropilamina (23,4 ml, 166 mmol) en THF (220 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 64,1 ml, 160 mmol). Después de agitar durante 30 min a esta temperatura, se añadió gota a gota 4-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (27,5 g, 107 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (20,47 ml, 102 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.: $\text{H}_2\text{O}$  (1:4, 125 ml), se añadió EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  346,4 ( $\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$ ) $^+$ .

(b) A una solución de 4-etil-4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo en bruto (95 g, 214 mmol) en THF (600 ml) se añadió  $\text{LiBH}_4$  (7,0 g, 321 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.: $\text{H}_2\text{O}$  (1:2, 150 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que disminuyó el burbujeo. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y la mezcla se filtró. Las fases líquidas se separaron, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g, 161 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(c) Una solución de 4-((2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g, 161 mmol) en THF (500 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 242 ml, 242 mmol), después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Al completarse, la mezcla de reacción se trató con  $\text{NaHCO}_3$  ac.: $\text{H}_2\text{O}$  (1:2, 150 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-100 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 4-((2S)-1,2-dihidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (39,25 g, 136 mmol).

(d) A una suspensión a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  de NaH (10,60 g, 424 mmol, 60 % en peso en aceite de vaselina) en THF (600 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-((2S)-1,2-dihidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,06 g, 121 mmol), seguido de una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (23,10 g, 121 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al completarse, se añadió lentamente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (~5 ml) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la reacción se agitó vigorosamente hasta que cesó el burbujeo. Después, se añadió secuencialmente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando 4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3S)-*tert*-butilo (32,19 g, 119 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  171,1 ( $\text{M}-\text{Boc}$ ) $^-$ .

(e) Una solución de 4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3S)-*tert*-butilo (32,19 g, 119 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (67,4 g, 154 mmol) en DCM (300 ml) se agitó durante 2 h a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (27,68 g, 92 mmol) como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 4,09 (d,  $J=9,60$  Hz, 1 H), 3,66-3,86 (m, 4 H), 3,03 (ddd,  $J=13,77, 9,73, 3,79$  Hz, 1 H), 2,90 (ddd,  $J=13,64, 10,23, 3,41$  Hz, 1 H), 1,68 (ddd,  $J=13,83, 9,92, 4,29$  Hz, 1 H), 1,41-1,59 (m, 2 H), 1,30-1,40 (m, 10 H), 1,20-1,25 (m, 3 H).

(f) Una solución de 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3S)-*tert*-butilo (22,52 g mg, 84 mmol), etóxido de titanio (IV) (70,1 ml, 334 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (21 g, 173 mmol) en THF (300 ml) se agitó durante 21 h a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar hasta  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió MeOH (30 ml). Después, se añadió cuidadosamente borohidruro de litio (1,82 g, 84 mmol) de modo que la temperatura de reacción se mantuviera por debajo de  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al completarse, se añadió lentamente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. para inactivar el



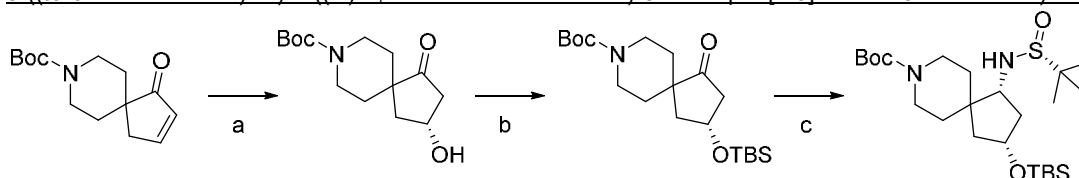
exceso de borohidruro y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de Celite, aclarando con EtOAc (500 ml). La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo como una mezcla diastereoisomérica 95:5 (diastereoisómero minoritario 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo).

(g) Los diastereoisómeros se separaron por SFC quiral de la siguiente manera: columna: LC-4 30 x 250 mm, caudal: 100 g por minuto, fase móvil: 30 % de MeOH en CO<sub>2</sub>, detección: 225 nm, T<sub>a</sub>: 0,95 min (diastereoisómero minoritario T<sub>a</sub>: 0,55 min) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (19 g, 50,68 mmol). LCMS: *m/z* 375,2.

(h) A una solución de 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (165 mg, 0,44 mmol) en MeOH (0,88 ml) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1,10 ml, 4,40 mmol). La reacción se mantuvo a 50 °C durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina. LCMS: *m/z* 171,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 8

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo

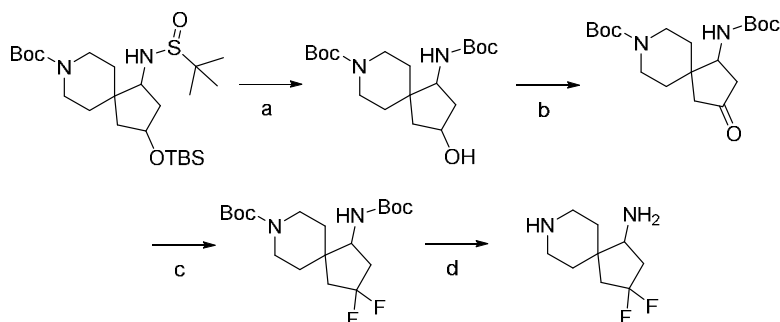


(a) Una mezcla de CuCl (142 mg, 1,432 mmol), (*S*)-TolBINAP (972 mg, 1,432 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (138 mg, 1,432 mmol) en THF (60 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (13,34 g, 52,5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 47,7 mmol) en THF (50 ml) se añadió seguida de MeOH (3,9 ml, 95 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió H<sub>2</sub>O (150 ml) seguida de perborato de sodio (36,7 g, 239 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión verde resultante se filtró a través de una capa de Celite, se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat.:Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. sat. (1:1, 300 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en bruto. La determinación enantiomérica de esta mezcla muestra un 90 % ee (T<sub>a</sub>(*S*): 1,59 min, T<sub>a</sub>(*R*): 1,80 min; SFC quiral; columna: IA 4,6 x 100 mm, caudal: 70 g por minuto, fase móvil: 5-55 % de MeOH en CO<sub>2</sub>, detección: 220 nm de UV).

(b) Una mezcla de 3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en bruto (teor. 47,7 mmol), imidazol (4,87 g, 71,6 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (8,99 g, 59,6 mmol) en DMF (120 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat.:H<sub>2</sub>O (1:1, 250 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (13,12 g, 34,2 mmol) como un aceite incoloro que solidificó tras un periodo de reposo.

(c) Una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (8 g, 20,86 mmol), etóxido de titanio (IV) (17,49 ml, 83,0 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínamida (5,06 g, 41,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h a 65 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (15 ml) seguido de borohidruro de litio (1,363 g, 62,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -78 °C. Al completarse, se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfínamido)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (5,3 g, 10,84 mmol) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 489,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 9

1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

10

15

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

20

25

(b) Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,742 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (472 mg, 1,113 mmol) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (5-75 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,366 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,57 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H), 4,16 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H), 3,89-4,08 (m, 2 H), 2,77-2,93 (m, 2 H), 2,71 (dd,  $J=18,95, 8,08$  Hz, 1 H), 2,50 (d,  $J=18,19$  Hz, 1 H), 2,07-2,24 (m, 2 H), 1,76 (td,  $J=12,82, 4,67$  Hz, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H), 1,42-1,53 (m, 18 H), 1,25-1,38 (m, 1 H).

30

(c) Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,258 mmol) y DeoxoFluor (190 μl, 1,031 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 48 h a 50 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO<sub>3</sub> ac. sat./hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,133 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,55 (d,  $J=9,35$  Hz, 1 H), 3,78-4,02 (m, 3 H), 2,64-2,86 (m, 2 H), 2,38-2,59 (m, 1 H), 2,10-2,32 (m, 1 H), 1,79-2,10 (m, 2 H), 1,58 (cd,  $J=12,72, 3,79$  Hz, 1 H), 1,27-1,52 (m, 21 H).

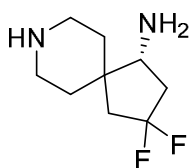
35

(d) Una solución de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,128 mmol) en DCM se trató con TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró para proporcionar 3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina, que se usó directamente. LCMS:  $m/z$  191,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## Intermedio 10

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

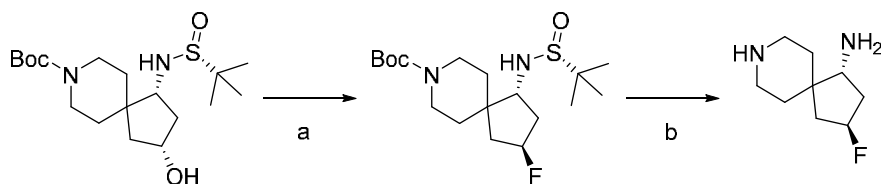


El **intermedio 10** se sintetizó mediante el procedimiento aplicado en la síntesis del **intermedio 9** usando los correspondientes materiales de partida.

5

### Intermedio 11

#### (1R,3S)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



10

(a) A una solución de (1R,3R)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,07 mmol) en DCM (8,5 ml) se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (1,97 ml, 1,75 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min. Al completarse, la reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar (1R,3S)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (402 mg, 1,07 mmol).

15

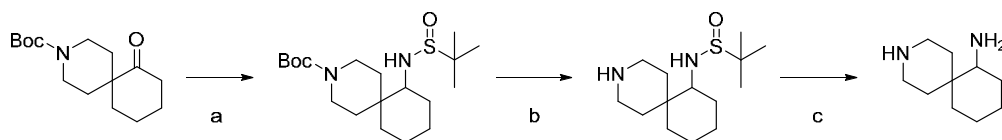
20

(b) A una solución de (1R,3S)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (402 mg, 1,07 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 2,67 ml, 10,68 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 45 min. Al completarse, la reacción se concentró para proporcionar (1R,3S)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina. LCMS: m/z 173,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### Intermedio 12

#### 3-azaespiro[5.5]undecan-7-amina



30

(a) Una mezcla de 7-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado (0,74 g, 2,77 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,67 g, 5,54 mmol) en THF (500 ml) se trató con tetraetoxititanio (2,32 ml, 11,07 mmol), después se calentó hasta 75 °C durante 20 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se trató con MeOH (3 ml) y tetrahidrobato de litio (0,181 g, 8,30 mmol), después el baño de refrigeración se retiró para permitir que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (1 ml) a la mezcla de reacción para generar un gel, que se diluyó con EtOAc (30 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15

35

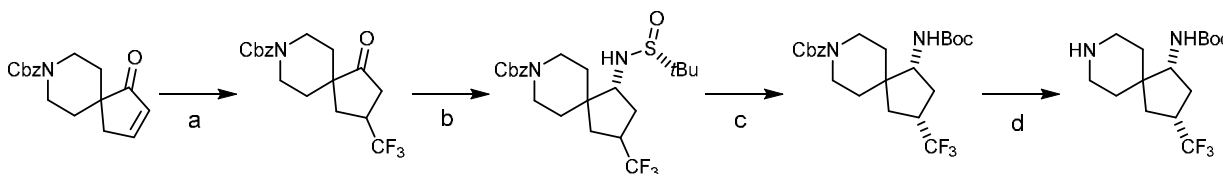
min, y después se filtró a través de un lecho de Celite, aclarando con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-95 de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 7-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (625 mg, 61 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>.

(b) Una solución a temperatura ambiente de 7-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (625 mg, 1,68 mmol) en DCM (6 ml) se trató con HCl (4,0 N en dioxano, 4 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró para proporcionar 2-metil-*N*-(3-azaespiro[5.5]undecan-7-il)propano-2-sulfinamida, que se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS:  $m/z$  273 (M+H)<sup>+</sup>.

(c) Una solución de 2-metil-*N*-(3-azaespiro[5.5]undecan-7-il)propano-2-sulfinamida en MeOH (4 ml) se trató con HCl (4,0 N en dioxano, 3,67 ml) y se calentó hasta 45 °C durante 45 min. Al completarse, la reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente con DCE, después se secó al vacío. LCMS:  $m/z$  169 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 13

#### ((1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *terc*-butilo



(a) Una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de bencilo (3,05 g, 10,7 mmol) en THF (40 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron trimetil(trifluorometil)silano (6,41 ml de una solución madre 2 M en THF, 12,83 mmol), después fluoruro de tetrabutilamonio (0,214 ml de una solución madre 1 M en THF, 0,214 mmol), y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 2 M (10 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para dar 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (2,22 g, 6,25 mmol, 58 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,45 - 7,31 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 3,84 (dd, *J*=8,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,30 (ddd, *J*=13,5, 9,5, 3,4 Hz, 1 H), 3,21 (ddd, *J*=13,5, 9,8, 3,6 Hz, 1 H), 3,03 - 2,87 (m, 1 H), 2,66 (ddd, *J*=18,8, 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 2,46 (dd, *J*=18,9, 10,7 Hz, 1 H), 2,38 - 2,25 (m, 1 H), 1,97 - 1,79 (m, 2 H), 1,70 - 1,58 (m, 1 H), 1,54 (m, 3 H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -72,08 (d, *J*=8,0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 215,93, 155,18, 136,67, 128,53, 128,07, 127,93, 125,74 (c, *J*=263 Hz), 67,24, 47,96, 40,35, 39,86, 37,30, 32,77 (c, *J*=29 Hz), 33,77 (c, *J*=3 Hz), 31,89, 31,10.

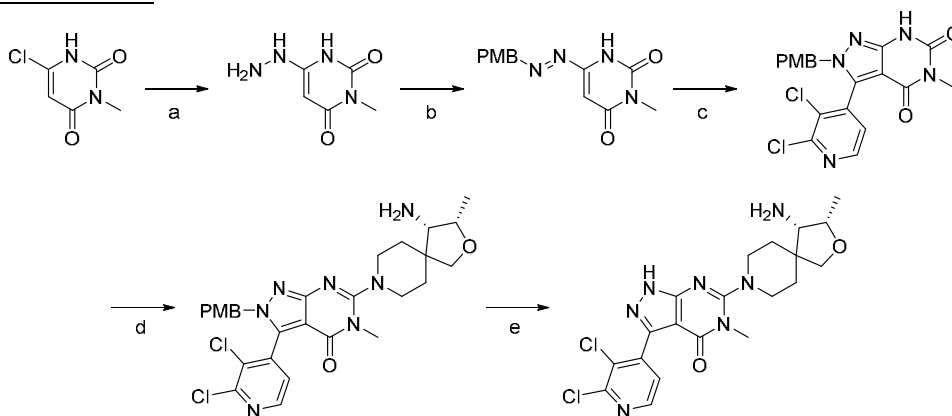
(b) Una solución de 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,22 g, 6,25 mmol), (*R*)-*terc*-butanosulfinamida (1,514 g, 12,50 mmol) y tetraetoxititanio (5,70 g, 5,24 ml, 25,00 mmol) en 50 ml de THF seco se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta -78 °C, después se añadieron MeOH (10 ml) y borohidruro de litio (0,408 g, 18,74 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml). La mezcla heterogénea resultante se filtró a través de Celite, aclarando con EtOAc. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El sólido blanco resultante, (1*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo, se usó sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  461,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(c) A una solución de (1*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (supuesto 2,88 g, 6,25 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3,13 ml, 12,51 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se secó al vacío durante 2 h. El residuo se disolvió en DCM y se añadieron *N*-etilidisopropilamina (5,57 ml, 31,3 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (2,05 g, 9,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir (1*R*,3*R*)-1-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo diastereoisoméricamente puro (0,90 g, 1,97 mmol, 31 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,34 - 7,20 (m, 5 H), 5,06 (s, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,96 - 3,75 (m, 3 H), 2,99 (t, *J*=11,0 Hz, 2 H), 2,65 (dc, *J*= 18,3, 9,1 Hz, 1 H), 2,24 (dt, *J*= 15,3, 8,3 Hz, 1 H), 1,77 (dd, *J*=13,9, 9,7 Hz, 1 H), 1,66 (dd, *J*=13,9, 8,4 Hz, 1 H), 1,60 - 1,41 (m, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,31 - 1,16 (m, 2 H). También se recuperó una mezcla de diastereoisómeros (1,47 g, 51 % de rendimiento).

(d) Una solución de (1*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,90 g, 1,97 mmol) y Pd al 10 %/C (200 mg) en EtOH (40 ml) se agitó durante 2 h en 1 atm de gas hidrógeno. En este momento, la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min, después se filtró a través de Celite bajo una capa de nitrógeno, aclarando la torta de filtro con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar ((1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-1-il)carbamato de *tert*-butilo (625 mg, 1,94 mmol, 98 % de rendimiento) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,54 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 3,84 (c, *J*=8,8 Hz, 1 H), 3,00 (tt, *J*=12,1, 4,0 Hz, 2 H), 2,79 - 2,63 (m, 3 H), 2,28 (ddd, *J*=13,5, 8,8, 6,8 Hz, 1 H), 2,19 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 1,80 (cd, *J*=14,0, 9,1 Hz, 2 H), 1,63 (cd, *J*=9,0, 3,4 Hz, 2 H), 1,47 (m, 12 H).

### Ejemplo 1

6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



### Ruta sintética general - método A

(a) Se añadió hidrato de hidrazina (9,17 ml, 187 mmol) a una solución de 6-cloro-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (10 g, 62,3 mmol) en EtOH (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C. La suspensión se volvió cada vez más viscosa a lo largo de 5-10 min. El calentamiento se continuó durante 1 h, después el baño de calor se retiró y la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (100 ml), después se secó al vacío. El intermedio 6-hidrazinil-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona se obtuvo como un polvo blanco (9,7 g, 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la siguiente transformación.

(b) A una suspensión de 6-hidrazinil-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (5,26 g, 33,7 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió 4-metoxibenzaldehído (5,50 g, 40,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se volvió muy viscosa, y se diluyó con MeOH (25 ml) para facilitar la agitación. La reacción se mantuvo durante 30 min adicionales. La suspensión se filtró y la torta de filtro se secó al vacío durante 16 h para proporcionar 6-((4-metoxibencil)diazenil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona como un sólido blanco (8,0 g, 87 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 275 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,43 minuto.

(c) A una suspensión de 6-((4-metoxibencil)diazenil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0,68 g, 2,479 mmol) en DMF:*i*-PrOH 2:1 (12 ml) se añadió 2,3-dicloroisocinotaldehído (0,436 g, 2,479 mmol) y piperidina (0,241 ml, 2,430 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 1 h. Al completarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para producir 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*,7*H*)-diona como un sólido amarillo (420 mg, 39 % de rendimiento, 90 % de pureza). LCMS: *m/z* 432 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,29 minuto.

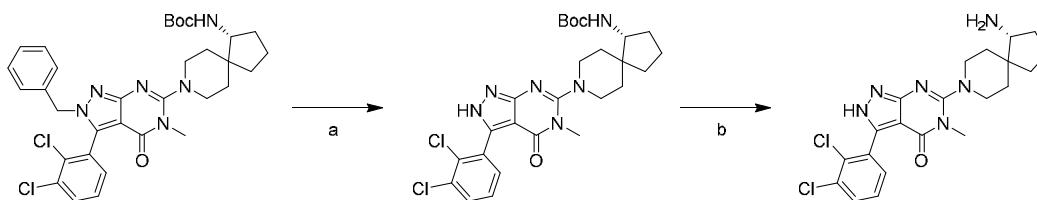
(d) A una suspensión de 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*,7*H*)-diona (133 mg, 0,308 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (408 mg, 0,923 mmol). La reacción se mantuvo durante 5 min antes de la adición de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-4-amina (112 mg, 0,462 mmol) y DBU (278 μl, 1,846 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Al completarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó

por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para proporcionar 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (140 mg, 70 % de rendimiento, 90 % de pureza). LCMS:  $m/z$  584 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,04 minuto.

5 (e) Una solución de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (56 mg, 0,099 mmol) en DCM (493  $\mu$ l, 0,2 M) se trató con TFA (449 mg, 3,94 mmol) y ácido triflico (8,75  $\mu$ l, 0,099 mmol). La reacción se mantuvo durante 10 min, punto en que se observó conversión completa por LCMS. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (12,0 mg, 26 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,89 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,37 (d,  $J=4,8$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J=4,8$  Hz, 1 H), 3,42 - 3,65 (m, 5 H), 2,98 - 3,17 (m, 2 H), 2,86 (t,  $J=7,3$  Hz, 1 H), 1,98 - 2,20 (m, 1 H), 1,25 - 1,93 (m, 9 H). IC<sub>50</sub> = 0,028  $\mu$ M.

## 15 Ejemplo 2

(R)-6-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona



20

### Ruta sintética general - método B

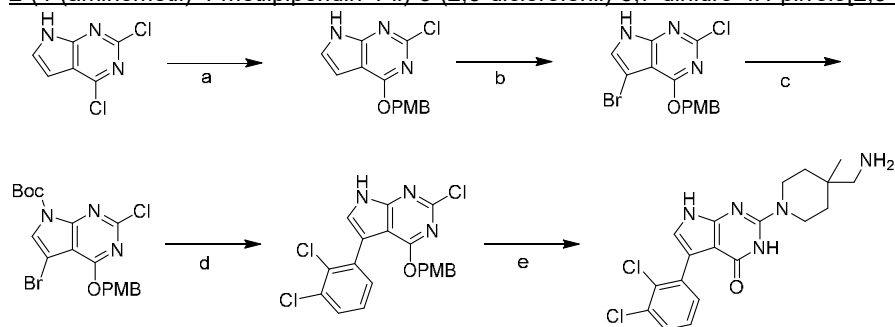
Se preparó (R)-8-(2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo por el método general A, sustituyendo benzaldehído por *p*-metoxibenzaldehído en la etapa b, 2,3-diclorobenzaldehído por 2,3-dicloroisonicotinaldehído en la etapa c y 8-azaespiro[4.5]decan-1-ilcarbamato de (R)-*tert*-butilo por (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina en la etapa d.

La síntesis concluye de la siguiente manera: (a) A una solución de ((1R)-8-(2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,889 g, 1,394 mmol) en DMSO (14 ml), se añadió *tert*-butóxido de sodio (1,340 g, 13,94 mmol). Se burbujeó un tanque de oxígeno a través de la mezcla de reacción con agitación durante 15 min. Al completarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para proporcionar (8-(3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il) de (R)-*tert*-butilo. LCMS:  $m/z$  547 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,57 minuto.

(b) A una solución de (8-(3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo en DCM se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1,827 ml, 7,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para producir (R)-6-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (50 mg, 0,111 mmol, 15 % de rendimiento, 2 etapas) como un sólido blanco después de liofilización de fracciones puras. LCMS:  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 0,97 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,63 (dd,  $J=7,8$ , 1,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 2 H), 3,43 - 3,57 (m, 5 H), 2,98 - 3,14 (m, 2 H), 2,87 (t,  $J=7,3$  Hz, 1 H), 2,05 (dd,  $J=7,2$ , 4,2 Hz, 1 H), 1,35 - 1,95 (m, 9 H). IC<sub>50</sub> = 0,0255  $\mu$ M.

## Ejemplo 3

2-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2,3-diclorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona



Ruta sintética general - método C

5

(a) Una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 13,30 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (1,82 ml, 14,63 mmol) en 1,4-dioxano (33,2 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (5,97 g, 53,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al completarse, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (150 ml, 1:1 de NH<sub>4</sub>Cl sat. a agua desionizada), y se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un sólido naranja. LCMS: *m/z* 290 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,44 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,23 (s a., 1 H), 7,46 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 6,93 - 6,99 (m, 2 H), 6,49 (dt, *J*=2,27, 1,14 Hz, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,72 - 3,78 (m, 3 H).

10

15

(b) A una solución a -20 °C de 2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,50 g, 5,18 mmol) en DMF (13 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (1,014 g, 5,70 mmol). Después de agitar durante 10 min, la LCMS indicó consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. sat. (150 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un sólido blanquecino (1,89 g, 90 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 368 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,56 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,60 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

20

25

(c) A una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (600 mg, 1,481 mmol), DIPEA (0,517 ml, 2,96 mmol) y DMAP (9,05 mg, 0,074 mmol) en THF (8,7 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,516 ml, 2,222 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido naranja pálido (873 mg). Este producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 490 (M+Na)<sup>+</sup>, TR=1,58 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,49 (m, *J*=8,84 Hz, 2 H), 6,98 (m, *J*=8,84 Hz, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 1,60 (s, 9 H).

30

35

(d) Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo (253 mg, 0,54 mmol), ácido (2,3-diclorofenil)borónico (129 mg, 0,675 mmol), fosfato de potasio (344 mg, 1,619 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (22 mg, 0,27 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (10:1, 0,3 ml) se desgasificó, y la mezcla se calentó por microondas hasta 90 °C durante 90 min. El análisis de LCMS indicó consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite negro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano). La concentración de las fracciones puras proporcionó 2-cloro-5-(2,3-diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un sólido blanco (107 mg, 37 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 556 (M+Na)<sup>+</sup>, TR=1,71 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 1,71 (s, 9 H), 7,26 (dd, *J*=7,58, 1,77 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,78 - 6,89 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H).

40

45

(e) A una solución de 2-cloro-5-(2,3-diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (125 mg, 0,201 mmol) en DIPEA (1 ml) y DMSO (1 ml) se añadió ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (50,5 mg, 0,221 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 h. La reacción se trató con DIPEA adicional (1,5 ml), DMSO (0,5 ml) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,131 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16, después 130 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró. La mezcla en bruto se trató con DCM (2,5 ml) y TFA (1,0 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 3 h. Al completarse, la reacción se concentró. La solución acuosa se liberó de base por filtración a través de MP-resinas StratoSpheres SPE PL-HCO<sub>3</sub>, después se purificó por

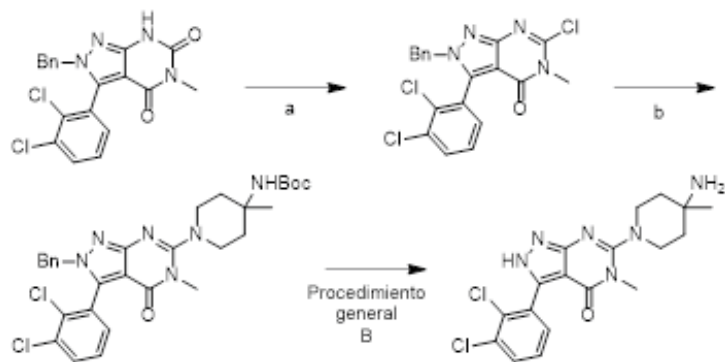
50

HPLC prep. para proporcionar 2-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2,3-diclorofenil)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(7H)-ona (2,7 mg, 3,3 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  406 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,71 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,41 (ddd,  $J=9,54, 7,89, 1,52$  Hz, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,87 (dt,  $J=13,39, 4,42$  Hz, 2 H), 3,40 (ddd,  $J=13,52, 9,85, 3,41$  Hz, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H). IC<sub>50</sub> = 0,062  $\mu$ M.

5

#### Ejemplo 4

6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona



10

Se sintetizó 2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona por el método general A, sustituyendo benzaldehído por *p*-metoxibenzaldehído en la etapa b y 2,3-diclorobenzaldehído por 2,3-dicloroisonicotinaldehído en la etapa c.

15

La síntesis continuó de la siguiente manera: etapa a) Una mezcla de 2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (1,77 g, 4,41 mmol) en oxiclورو de fósforo (20,29 g, 132,0 mmol) se calentó hasta 100 °C durante 16 h. Después, se añadió cloruro de tetrametilamonio (1,45 g, 13,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 h. La reacción se concentró y se trató con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla se agitó vigorosamente, después los sólidos se filtraron y se lavaron con agua, y se secaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 2-bencil-6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona como un sólido blanco (1,37 g, 92 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,48 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  7,70 (dd,  $J=8,1, 1,6$  Hz, 1 H), 7,43 - 7,34 (m, 1 H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,21 (dd,  $J=7,7, 1,5$  Hz, 1 H), 7,12 - 7,01 (m, 2 H), 5,38 (d,  $J=10,7$  Hz, 1 H), 5,21 (d,  $J=14,9$  Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H).

20

25

(b) Una mezcla de 2-bencil-6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (100 mg, 0,143 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (59,7 mg, 0,279 mmol) y DIPEA (83 mg, 0,642 mmol) en NMP (1 ml) se calentó por microondas a 120 °C durante 90 min. Al completarse, la reacción se trató con EtOAc y ácido cítrico al 10 %. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua:salmuera 1:1, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-45 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar (1-(2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo semipuro, que se usó directamente. LCMS:  $m/z$  597 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,70 minuto.

30

35

(c) El (1-(2-bencil-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo semipuro se convirtió en 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona por el método general B. LCMS:  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,88 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,62 (dd,  $J=7,96, 1,64$  Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H). IC<sub>50</sub> = 0,064  $\mu$ M.

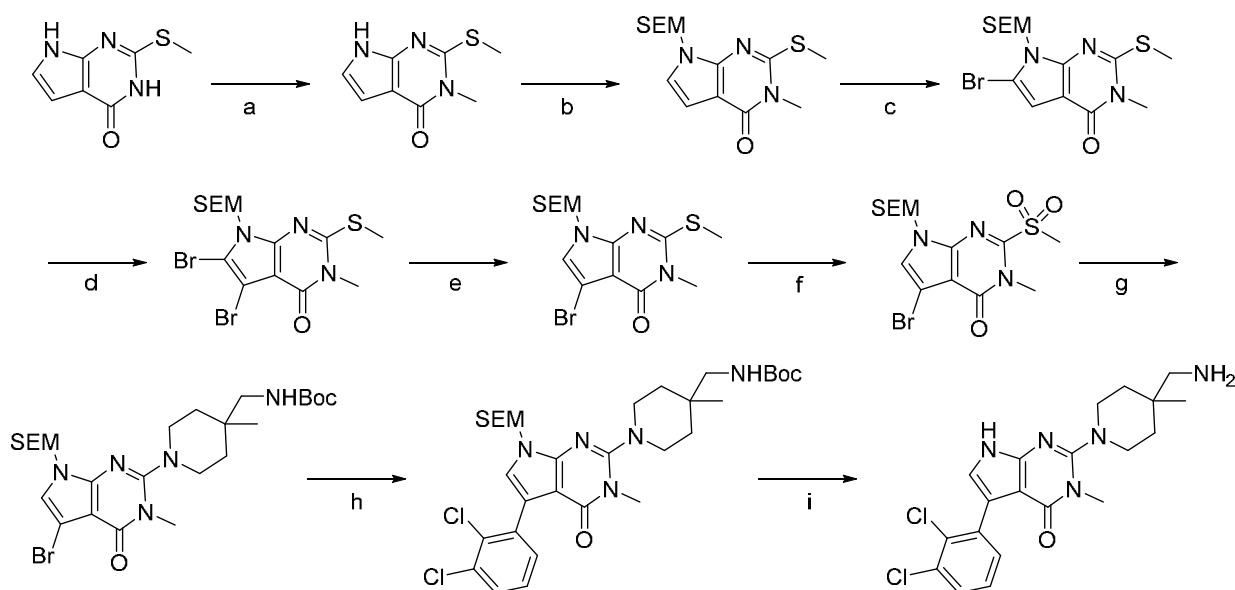
40

#### Ejemplo 5

2-(4-(aminometil)-4-metilciclohexil)-5-(2,3-diclorofenil)-3-metil-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(7H)-ona

45





5 (a) A una solución a temperatura ambiente de 2-(metiltio)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (2,0 g, 11,04 mmol) en NaOH ac. 1 M (60 ml) se añadió sulfato de dimetilo (6,96 g, 55,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Al completarse, la reacción se filtró y el sólido pardo pálido resultante se lavó con agua, después se secó a alto vacío durante 3 h para producir 3-metil-2-(metiltio)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,42 g, 66 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente reacción.

10 (b) A una solución a 0 °C de 3-metil-2-(metiltio)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,42 g, 7,27 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (0,58 g, 14,55 mmol, 60 % en aceite de vaselina) en porciones durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se enfrió hasta 0 °C y se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,27 g, 7,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 3 h. Al completarse, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición lenta de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., después se diluyó con Et<sub>2</sub>O. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,76 g, 74 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 326 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,29 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,91 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 0,87 - 1,03 (m, 2 H), 0,00 (d, *J*=6,57 Hz, 9 H).

20 (c) A una solución a -20 °C de 3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,76 g, 5,41 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NBS (1,01 g, 5,86 mmol). Después de 5 min, la reacción estuvo completa. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat., se diluyó con agua, después se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir 6-bromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona como un aceite incoloro (2,19 g, 100 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,75 (s, 1 H), 5,56 - 5,62 (m, 2 H), 3,54 - 3,71 (m, 5 H), 2,57 - 2,73 (m, 3 H), 0,87 - 1,03 (m, 2 H), -0,04 - 0,03 (m, 9 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 159,33 (s, 1 C), 159,05 (s, 1 C), 148,97 (s, 1 C), 107,74 (s, 1 C), 107,10 (s, 1 C), 105,95 (s, 1 C), 78,80 (s, 1 C), 78,49 (s, 1 C), 78,17 (s, 1 C), 73,70 (s, 1 C), 72,97 (s, 1 C), 68,27 (s, 1 C), 68,05 (s, 1 C), 54,90 (s, 1 C), 31,44 (s, 1 C), 31,30 (s, 1 C), 19,15 (s, 1 C), 16,73 (s, 1 C), 16,66 (s, 1 C), 0,25 (s, 1 C).

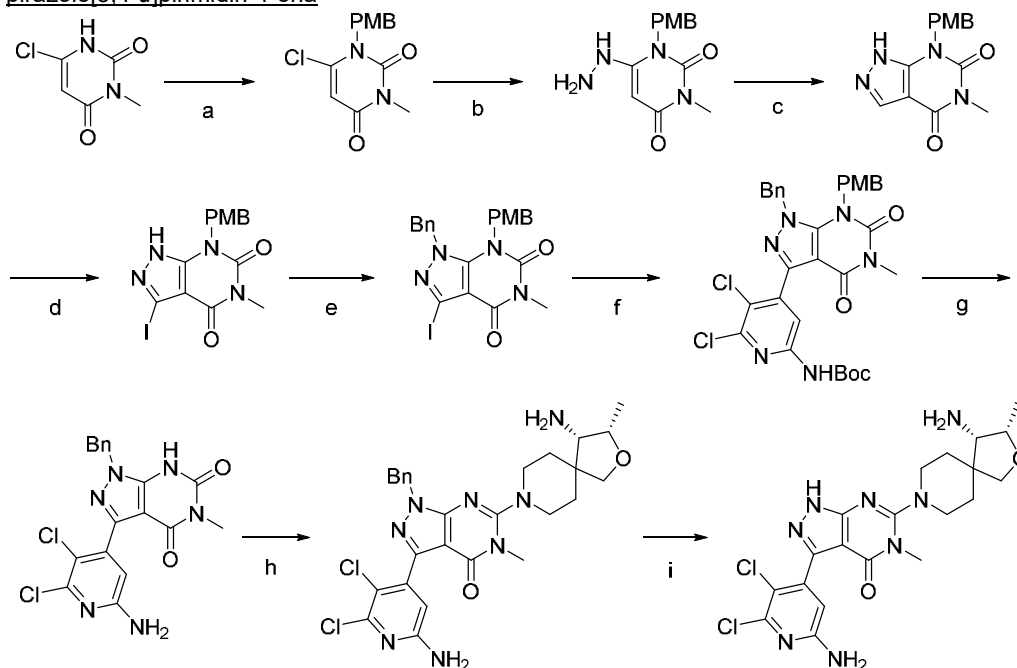
35 (d) A una solución a temperatura ambiente de 6-bromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,76 g, 4,35 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NBS (968 mg, 5,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al completarse, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat., se diluyó con agua, después se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5,6-dibromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,82 g, 87 % de rendimiento). El material resultante se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS: *m/z* 484 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,84 minuto.

40 (e) A una solución a -78 °C de 5,6-dibromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,82 g, 3,77 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *t*-BuLi en THF (5,65 mmol,

- 3,32 ml). La reacción se mantuvo durante 5 min, después se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, después se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 5-bromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (820 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó tras un periodo de reposo. LCMS: *m/z* 404 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,42 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,92 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,50 - 3,64 (m, 5 H), 2,64 (s, 3 H), 0,88 - 1,01 (m, 2 H), -0,08 - 0,09 (m, 9 H).
- (f) A una solución a temperatura ambiente de 5-bromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (340 mg, 0,723 mmol) en EtOH (14,45 ml) se añadió Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O (268 mg, 0,217 mmol) y peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (0,738 ml, 7,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al completarse, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se vertió en un embudo de separación que contenía salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-3-metil-2-(metilsulfonil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona semipura (354 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: *m/z* 436 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,62 minuto.
- (g) Una mezcla de 5-bromo-3-metil-2-(metilsulfonil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (679 mg, 0,723 mmol) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (165 mg, 0,723 mmol) en DIPEA (5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar ((1-(5-bromo-3-metil-4-oxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (42 mg, 9 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 584 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,49 minuto.
- (h) A una mezcla de ((1-(5-bromo-3-metil-4-oxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,342 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O 9:1 (3 ml) se añadió ácido (2,3-diclorofenil)borónico (82 mg, 0,428 mmol), fosfato de potasio (218 mg, 1,026 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (13,5 mg, 0,017 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó por microondas hasta 100 °C durante 60 min. Al completarse, la reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de EtOAc/heptano) para proporcionar ((1-(5-(2,3-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo semipuro (138 mg, 55 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 650 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,73 minuto.
- (i) A una solución de ((1-(5-(2,3-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (138 mg, 0,212 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etilendiamina (191 mg, 3,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. en fase inversa para proporcionar 2-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2,3-diclorofenil)-3-metil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona como un polvo blanco (35 mg, 38 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,79 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,37 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,19 - 3,29 (m, 2 H), 3,02 - 3,17 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,60 - 1,76 (m, 2 H), 1,52 (d, *J*=13,80 Hz, 2 H), 1,05 (s, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,100 μM.

#### 45 Ejemplo 6

3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona



5 (a) A una suspensión agitada, a temperatura ambiente de 6-cloro-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,6 g, 22,42 mmol) y carbonato de potasio (7,75 g, 56,1 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3,69 g, 23,54 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4,4 g, 70 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=7,55 Hz, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,68 - 3,79 (m, 3 H), 3,13 - 3,20 (m, 3 H).

15 (b) A una solución de 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4,18 g, 14,89 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (2,24 g, 44,7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, después se secaron al vacío para producir 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,52 g, 86 % de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS: *m/z* 277 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,47 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 6,78 - 6,93 (m, 2 H), 5,09 - 5,19 (m, 1 H), 4,92 - 5,05 (m, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 4 H), 3,07 - 3,19 (m, 3 H).

20 (c) A una solución a -40 °C de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,52 g, 12,74 mmol) en DMF (100 ml) se añadió tricloruro de fosforilo (14,25 ml, 153,0 mmol). La mezcla se mantuvo a -40 °C durante 2 h, después se retiró el baño de refrigeración y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. En este momento, la reacción se concentró parcialmente al vacío para retirar el exceso de tricloruro de fosforilo, después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (200 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. La torta de filtro se aclaró con agua, después se secó al vacío para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (3,52 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 287 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,51 minuto.

25 (d) Una solución de 7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (3,8 g, 13,27 mmol) en DMF (28 ml) se trató con *N*-yodosuccinimida (3,28 g, 14,60 mmol). A las 2 h, se observó conversión incompleta. La solución caliente se trató con *N*-yodosuccinimida adicional (1,1 g, 4,87 mmol). Al completarse, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se trató con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat.: NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (1:1) (50 ml) y se agitó vigorosamente. La mezcla resultante se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-yodo-7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (2,9 g, 53 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 413 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,41 minuto.

35

(e) Una suspensión de 3-yodo-7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (740 mg, 1,80 mmol) y carbonato de potasio (1,24 g, 8,98 mmol) en acetona (10 ml) se trató con bromuro de bencilo (338 mg, 1,98 mmol) y la mezcla se calentó hasta 55 °C. Al completarse, la reacción se filtró y se concentró, después se purificó por cromatografía ultrarrápida [0-5 % de eluyente MeOH/DCM] para proporcionar 1-bencil-3-yodo-7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (840 mg, 1,67 g, 93 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 503 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,96 minuto.

(f) Una mezcla desgasificada de 1-bencil-3-yodo-7-(4-metoxibencil)-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (770 mg, 1,53 mmol), ácido 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dicloropiridin-4-il)borónico (1,18 g, 3,83 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (125 mg, 0,153 mmol) y carbonato de potasio (847 mg, 6,13 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se calentó hasta 70 °C. Después de 30 min, la reacción estuvo completa por análisis de LCMS. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 4-(1-bencil-7-(4-metoxibencil)-5-metil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 67 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 637 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,93 minuto.

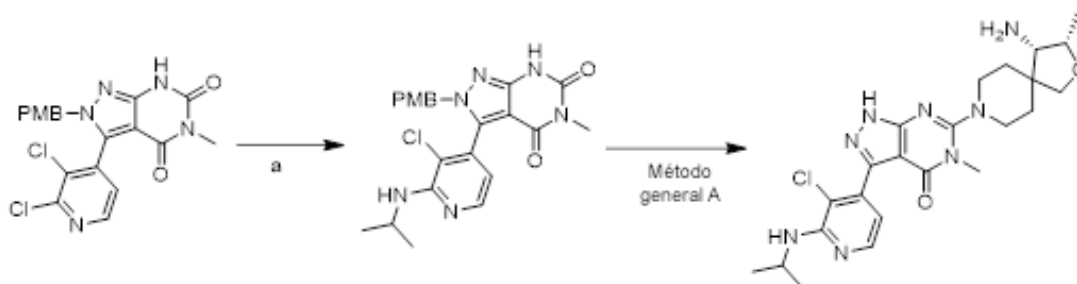
(g) Una solución de 4-(1-bencil-7-(4-metoxibencil)-5-metil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (440 mg, 0,69 mmol) en TFA (15 ml) se trató con ácido triflico (311 mg, 2,07 mmol), después se calentó hasta 70 °C. Después de 1 h, la reacción estuvo completa por análisis de LCMS. La reacción se diluyó con 1,2-dicloroetano (20 ml), después se concentró a 10 ml de volumen. El ácido restante se inactivó con solución de NaOH ac. 5 N, ajustando a pH ~8. La mezcla entonces se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida [0-10 % de eluyente MeOH/DCM] para proporcionar 3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-1-bencil-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (90 mg, 31 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 417 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,69 minuto.

(h) A un vial cargado con 3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-1-bencil-5-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (90 mg, 0,216 mmol) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio y DMF (1 ml). La reacción se mantuvo con agitación durante 15 min antes de la adición consecutiva de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina-2HCl (73 mg, 0,302 mmol) y DBU (230 mg, 1,51 mmol). Después de 16 h, la reacción estuvo completa por análisis de LCMS. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para proporcionar 3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1-bencil-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (67 mg, 54 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 569 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,74 minuto.

(i) Se añadió *t*-butóxido de potasio (132 mg, 1,18 mmol) a una solución de 3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1-bencil-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (67 mg, 0,12 mmol) en DMSO (3 ml). La reacción se roció con oxígeno durante 2 min, después se mantuvo a temperatura ambiente con agitación. Después de 5 min, la reacción estuvo completa por análisis de LCMS. En este momento, la reacción se roció con nitrógeno, después se neutralizó con 0,6 ml de HCl ac. 2 N. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para proporcionar 3-(6-amino-2,3-dicloropiridin-4-il)-6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (8,4 mg, 15 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 479 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,69 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 7,76 (s a, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,66 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,49 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,43 - 3,47 (m, 3 H), 2,97 - 3,19 (m, 2 H), 2,92 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 1,68 - 1,98 (m, 3 H), 1,42 - 1,68 (m, 3 H), 1,08 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,38 μM.

### Ejemplo 7

6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(isopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



#### Ruta sintética general - método D

5 (a) Una solución de 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona (315 mg, 0,729 mmol) en isopropilamina (3 ml) se calentó por microondas hasta 150 °C durante 10 min. Al completarse, la reacción se concentró, después se purificó por cromatografía ultrarrápida [0-10 % de eluyente MeOH/DCM] para proporcionar 3-(3-cloro-2-(isopropilamino)piridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona (220 mg, 66 % de rendimiento).

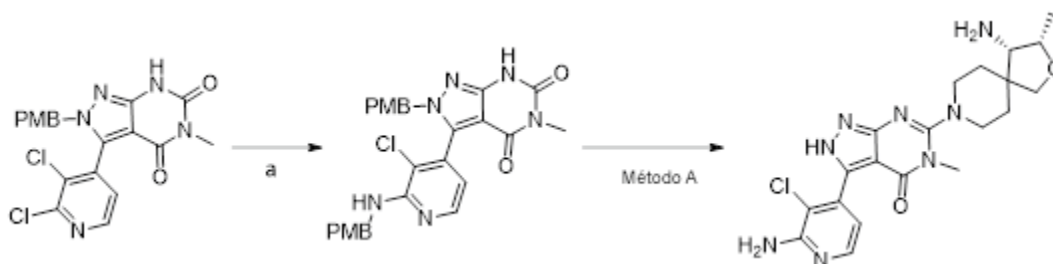
10

Se aplicaron las etapas d-e del método sintético general A para proporcionar 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(isopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona. LCMS:  $m/z$  487 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,60 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,99 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 4,22 - 4,30 (m, 2 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 5 H), 3,25 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H), 2,95 - 3,15 (m, 2 H), 1,88 - 2,13 (m, 2 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 1,23 - 1,32 (m, 9 H). IC<sub>50</sub>=0,034 μM.

15

#### Ejemplo 8

20 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(isopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona



#### 25 Ruta sintética general - método E

(a) Una solución de 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona (590 mg, 1,37 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con (4-metoxifenil)metanamina (749 mg, 5,46 mmol) y la solución resultante se calentó por microondas hasta 180 °C durante 40 min. Al completarse, la reacción se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para proporcionar 3-(3-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)piridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona (670 mg, 92 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  533, TR=0,81 minuto.

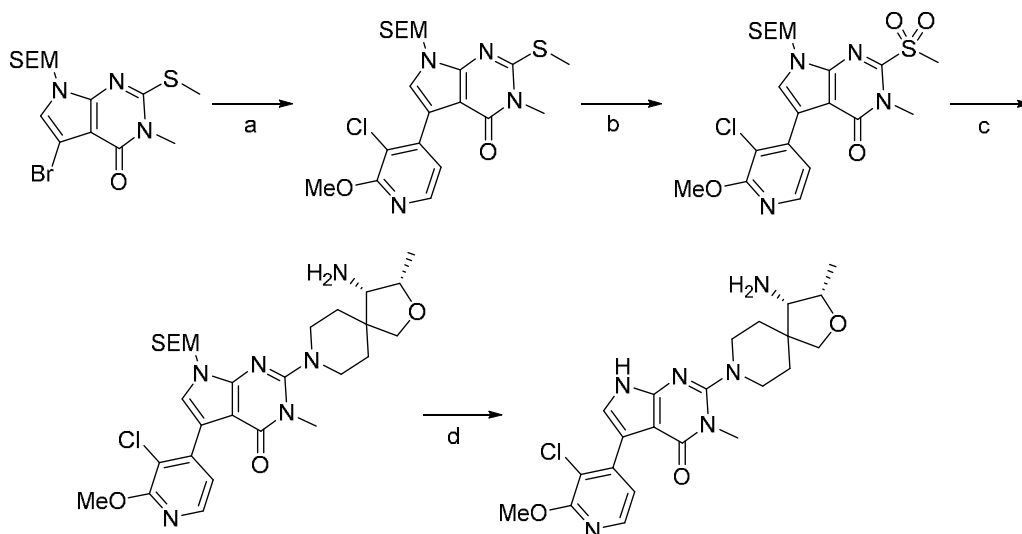
30

35 Se aplicaron las etapas d-e del método A a 3-(3-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)piridin-4-il)-2-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona para proporcionar 3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H)-diona. LCMS:  $m/z$  445 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,58 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 3,66 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,49 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 2,91 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 1,69 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 1,08 (d, *J*=6,57 Hz, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,036 μM.

40

#### Ejemplo 9

2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

(a) Una mezcla de 5-bromo-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (300 mg, 0,742 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O 9:1 (3 ml) se trató con 3-cloro-2-metoxi-4-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)piridina (300 mg, 1,113 mmol), fosfato de potasio (472 mg, 2,226 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30,3 mg, 0,037 mmol) en atmósfera de nitrógeno se calentó por microondas hasta 90 °C durante 2 h. Después, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (30 mg, 0,038 mmol) y la reacción se calentó por microondas hasta 110 °C durante 1 h y a 100 °C durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc/heptano) para proporcionar 5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (150 mg, 43 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 466,7 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,50 minuto.

(b) A una solución a 0 °C de 5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(metiltio)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (150 mg, 0,321 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O (119 mg, 0,096 mmol) y peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (0,328 ml, 3,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al completarse, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se vertió en un embudo de separación que contenía salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(metilsulfonil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona semipura (160 mg, 100 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: *m/z* 499,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,36 minuto.

(c) Una mezcla de 5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2-(metilsulfonil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (160 mg, 0,321 mmol) y (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina-2HCl (98 mg, 0,401 mmol) en DMSO (1 ml) y DIPEA (0,56 ml, 3,21 mmol) se calentó hasta 110 °C durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de eluyente MeOH/DCM) para proporcionar 2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona semipura (189 mg, 100 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 589,3 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,07 minuto.

(d) A una solución de 2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (189 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con etilendiamina (0,325 ml, 4,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al completarse, la reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona como un polvo blanco (7,5 mg, 5 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 459,3 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,65 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H), 4,90 - 5,05 (m, 1 H), 4,68 - 4,81 (m, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J*=8,59

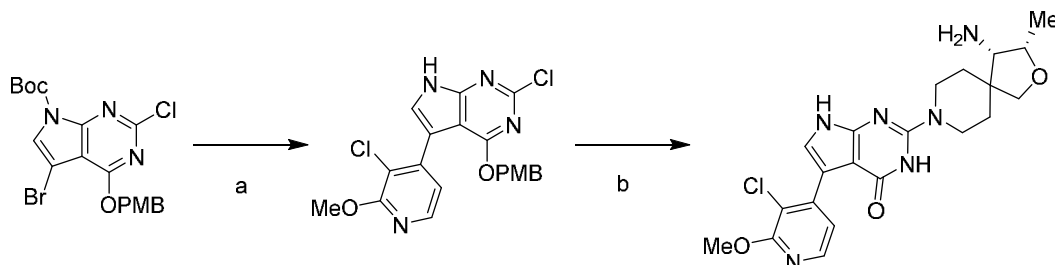
40

H<sub>z</sub>, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 3 H), 3,32 - 3,41 (m, 4 H), 3,26 (dt, *J*=3,28, 1,64 Hz, 1 H), 2,92 - 3,14 (m, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 1,22 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H), -0,02 - 0,01 (m, 1 H). IC<sub>50</sub>=0,026 μM.

### Ejemplo 10

5

2-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona



10

(a) Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,853 mmol), 3-cloro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (253 mg, 0,939 mmol), fosfato de potasio (543 mg, 2,56 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (34,8 mg, 0,043 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (10:1, 2,2 ml) se desgasificó, y la mezcla se calentó por microondas hasta 90 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 2-cloro-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-4-((4-metoxibencil)oxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina como un sólido amarillo (48 mg, 13 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 431,1 (M+H)<sup>+</sup>, TR = 1,24; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,69 (s a, 1 H), 8,01 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,10 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H).

15

20

25

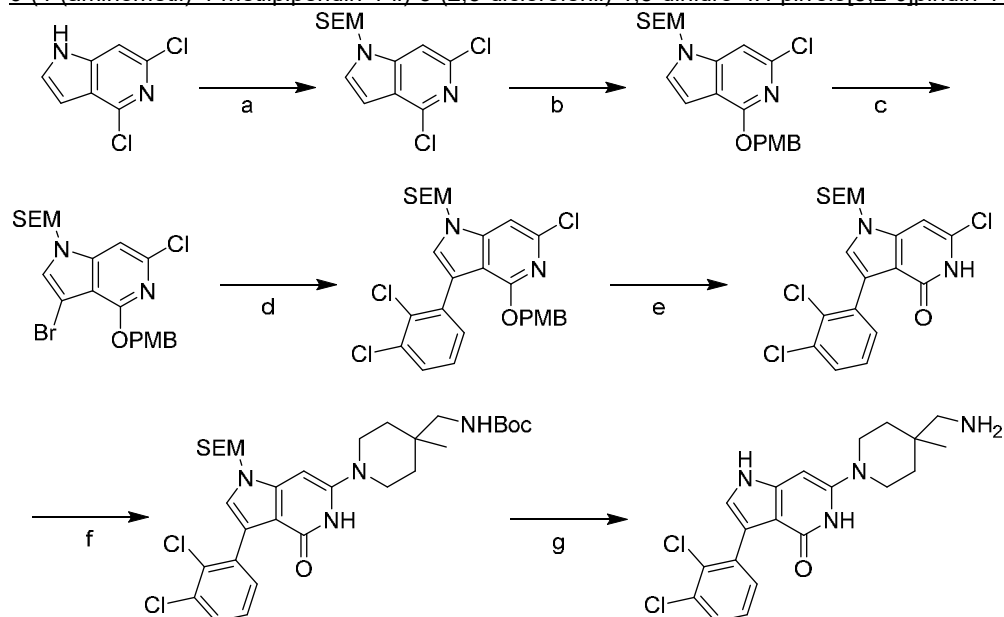
30

(b) Una suspensión de 2-cloro-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-4-((4-metoxibencil)oxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (45 mg, 0,104 mmol) y (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (25,4 mg, 0,104 mmol) en DIPEA (0,2 ml) y DMSO (0,1 ml) se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona como un sólido blanco (5,6 mg, 11 % de rendimiento). HRMS: *m/z* calculado 445,1749 (M+H)<sup>+</sup>, encontrado 445,1758 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H), 4,90 - 5,05 (m, 1 H), 4,68 - 4,81 (m, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 3 H), 3,32 - 3,41 (m, 4 H), 3,26 (dt, *J*=3,28, 1,64 Hz, 1 H), 2,92 - 3,14 (m, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 1,22 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H), -0,02 - 0,01 (m, 1 H). IC<sub>50</sub>=0,026 μM.

### Ejemplo 11

35

## 6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



5 (a) A una solución en agitación de 4,6-dicloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,00 g, 5,35 mmol) en DMF (14 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite de vaselina, 0,428 g, 10,69 mmol) en porciones en 5 min, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió ((clorometoxi)metil)trimetilsilano (0,996 ml, 5,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición lenta de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (3 ml), se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (80 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 N (2 x 75 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite amarillo que cristalizó en un sólido amarillo pálido tras un periodo de reposo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar 4,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina como un sólido blanco (1,26 g, 74 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 317,1 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,62 (d, *J*=0,86 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=3,42 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J*=3,36, 0,79 Hz, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 0,83 - 0,92 (m, 2 H), -0,10 -0,03 (m, 9 H).

20 (b) A una solución de 4,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,22 g, 3,85 mmol) y alcohol 4-metoxibencilico (0,584 g, 4,23 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,726 g, 15,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (60 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina como un aceite amarillo (14 % p/p de dioxano, 1,8 g, 99 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 419,2 (M+H)<sup>+</sup>, TR = 1,66 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,47 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,04 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,60 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 0,82 - 0,94 (m, 2 H), -0,08 - 0,01 (m, 9 H).

30 (c) A una solución en agitación de 6-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (14 % p/p de dioxano, 770 mg, 1,580 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (309 mg, 1,739 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El producto en bruto se diluyó con Et<sub>2</sub>O (5 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (100 ml), después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 3-bromo-6-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina como un aceite rojo (14 % p/p de DMF, 0,89 g, 97 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 497,1 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,71 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,53 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,93 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 0,82 - 0,96 (m, 2 H), -0,09 - 0,04 (m, 9 H).

40 (d) A una mezcla de ácido (2,3-diclorofenil)borónico (0,484 g, 2,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,29 g, 6,09 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,075 g, 1,02 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió una solución de 3-bromo-6-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,18 g, 2,03 mmol) en THF desgasificado (4 ml). A esta mezcla se añadió agua desgasificada (0,4 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C en el microondas durante 90 min. Se añadió ácido (2,3-diclorofenil)borónico adicional (0,387 g, 2,03 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,074 g, 0,102



mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C en el microondas durante 90 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite negro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano). La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina como un aceite naranja (380 mg, 33 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 563,1 (M+H)<sup>+</sup>, TR = 1,79; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,46 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,75 - 6,81 (m, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 0,82 - 0,94 (m, 2 H), -0,09 - 0,04 (m, 9 H).

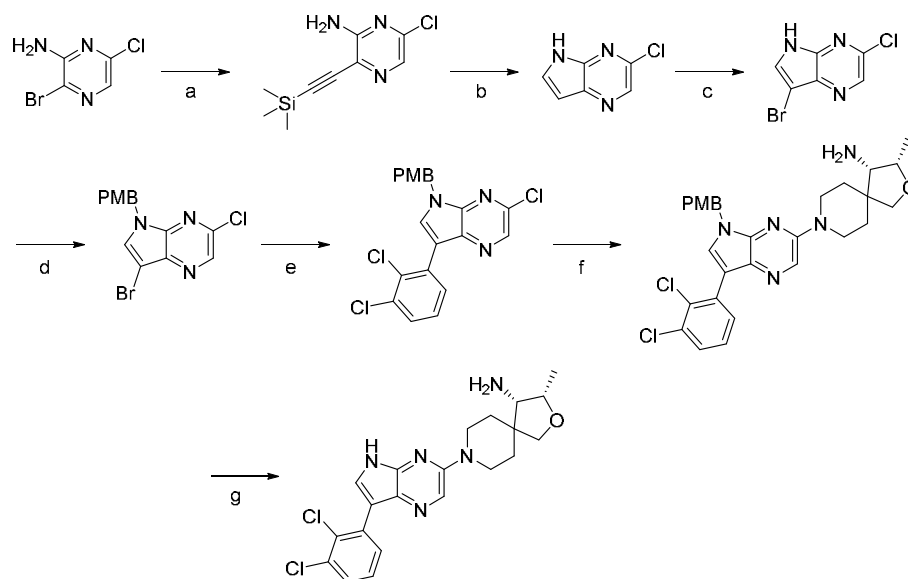
(e) A una solución en agitación de 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (260 mg, 0,461 mmol) en DCM (2,1 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (209 mg, 0,922 mmol) y agua (0,21 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía NaHCO<sub>3</sub> sat.: agua 3:1 (30 ml) y se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido pardo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0-75% de eluyente EtOAc/heptano). La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona como un sólido blanco (163 mg, 80 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 443(M+H)<sup>+</sup>, TR=1,42 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,48 (dd, *J*=7,96, 1,64 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,58 (t, *J*=7,96 Hz, 2 H), 0,89 (t, *J*=7,96 Hz, 2 H), -0,04 (s, 9 H).

(f) Una solución de 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (163 mg, 0,367 mmol) y ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 0,735 mmol) en DIPEA (0,75 ml) se agitó a 130 °C durante 6 d. A esta mezcla de reacción se añadió ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo adicional (84 mg, 0,368 mmol) y DIPEA (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 d. La mezcla de reacción se concentró, y el producto en bruto se disolvió en DCM (5 ml), después se transfirió a un embudo de decantación que contenía NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite viscoso oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0-50 % de eluyente EtOAc/DCM) para proporcionar ((1-(3-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido naranja (142 mg, 61 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 635,4 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,59 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,45 (dd, *J*=7,96, 1,64 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J*=7,71, 1,64 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 3,59 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 5,45 (s, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 2 H), 2,96 - 3,15 (m, 4 H), 1,64 (ddd, *J*=13,33, 9,41, 3,79 Hz, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 11 H), 0,98 (s, 3 H), 0,85 - 0,94 (m, 2 H), -0,08 -0,01 (m, 9 H).

(g) A una solución de ((1-(3-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (142 mg, 0,223 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, después a 40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, después se volvió a disolver en MeOH (3 ml). A la solución resultante se añadió etilendiamina (0,25 ml, 3,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. para producir 6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-ona (36,9 mg, 40 % de rendimiento). HRMS: *m/z* calculado 405,1243 (M+H)<sup>+</sup>, encontrado 405,1266 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,42 (dd, *J*=7,96, 1,64 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J*=7,83, 1,52 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 2,53 (s, 2 H), 1,63 (ddd, *J*=13,39, 9,73, 3,92 Hz, 2 H), 1,49 (dt, *J*=13,52, 3,85 Hz, 2 H), 1,01 (s, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,086 μM.

## Ejemplo 12

(3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-diclorofenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina



(a) Una solución a 0 °C de 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (5,00 g, 23,99 mmol) en THF (80 ml) se desgasificó durante 20 min en una corriente de nitrógeno. La solución enfriada se trató con TEA (6,7 ml, 48,0 mmol), CuI (0,457 g, 2,399 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,505 g, 0,720 mmol). Después, se añadió lentamente etiniltrimetilsilano (3,73 ml, 26,4 mmol) a la mezcla agitada. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Los sólidos se disolvieron en agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir 6-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina como un sólido pardo claro (4,2 g, 78 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 226 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,17 minuto.

(b) Una solución de 6-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (9,06 g, 40,1 mmol) en THF (150 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una suspensión de *t*-BuOK (9,01 g, 80 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó hasta reflujo a 75 °C durante 2,5 h, punto después del que el análisis de LCMS indicó consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se inactivó con agua (10 ml) y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (150 ml), y después se filtró. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (200 ml, después 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir 3-cloro-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina como un sólido amarillo (2,17 g, 35 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 154 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 0,60 minuto.

(c) A una solución de 3-cloro-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1,00 g, 6,51 mmol) en DMF (33 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (1,159 g, 6,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al completarse, la reacción se concentró y el residuo resultante se trató con agua (30 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min, después se filtró y se lavó con agua (20 ml). El precipitado se secó durante 3 h al vacío a 70 °C para producir 7-bromo-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina en bruto como un sólido pardo (1,136 g, 48 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 232 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 0,80 minuto.

(d) A una solución de 7-bromo-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1,136 g, 4,89 mmol) en DMF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (0,235 g, 5,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó hasta que disminuyó la producción de gas. Después, se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,795 ml, 5,86 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. Al completarse, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. Persistió agua residual en el residuo en bruto. El residuo húmedo en bruto se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir 7-bromo-3-cloro-5-(4-metoxibencil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina como un sólido amarillo brillante (853 mg, 50 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 352 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,29 minuto.

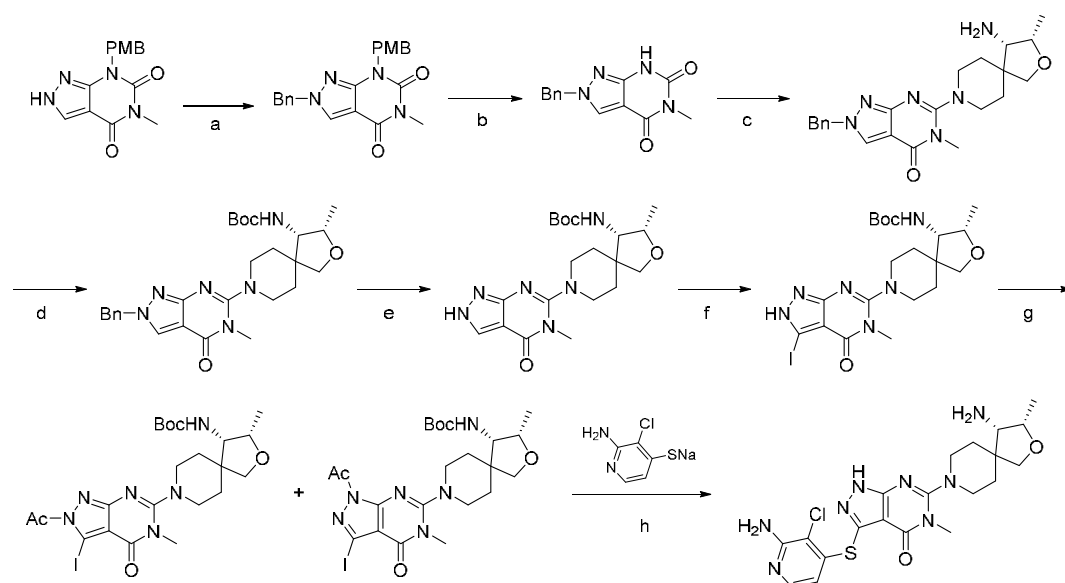
(e) Una suspensión agitada de 7-bromo-3-cloro-5-(4-metoxibencil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (300 mg, 0,851 mmol), ácido (2,3-diclorofenil)borónico (162 mg, 0,851 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69,5 mg, 0,085 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (470 mg, 3,40 mmol) en THF (7,1 ml) y agua (1,4 ml) se desgasificó durante 5 min, después se calentó hasta 50 °C durante 1,5 h. El análisis de LCMS indicó un 40 % de conversión del material de partida en el producto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de eluyente EtOAc/heptano) para producir 3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-5-(4-metoxibencil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina como un sólido blanco (110 mg, 31 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 418 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,58 minuto.

(f) Una solución de 3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-5-(4-metoxibencil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (110 mg, 0,263 mmol) y sal diclorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (70,3 mg, 0,289 mmol) en DIPEA (0,525 ml) y DMSO (0,525 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h, después 130 °C durante 2,5 h. El análisis de LCMS indicó un 30 % de conversión. La mezcla de reacción se concentró parcialmente, después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (25 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-20 % de eluyente MeOH/DCM) para producir (3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-diclorofenil)-5-(4-metoxibencil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina como un aceite amarillo (36 mg, 25 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 552 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 1,07 minuto.

(g) Una solución de (3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-diclorofenil)-5-(4-metoxibencil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (36 mg, 0,065 mmol) en ácido triflico (2 ml) se agitó durante 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con DCM (2 ml), después se añadió lentamente MeOH (5 ml). La mezcla posteriormente se concentró hasta un volumen de 2 ml. Esta solución se diluyó con MeOH (5 ml), después se neutralizó con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y se concentró. El residuo en bruto resultante se suspendió en DCM (10 ml), después se sonicó durante 5 min y se filtró. El sólido se purificó por HPLC prep., y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar (3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-diclorofenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (2,5 mg, 8 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 432 (M+H)<sup>+</sup>, TR= 0,90 minuto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,48 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 4,29-4,22 (m, 1 H), 4,14-4,03 (m, 2 H), 3,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 3,74 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 3,48 (s, 1 H), 3,15-3,11 (m, 1 H), 3,06-3,01 (m, 1 H), 1,87-1,68 (m, 4 H), 1,23 (d, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,039 μM.

### Ejemplo 13

3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



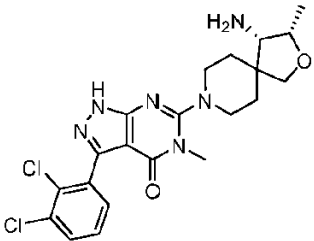
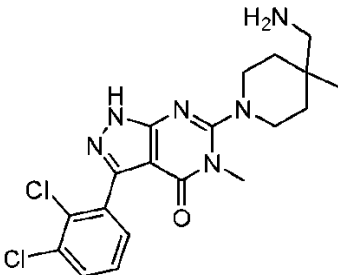
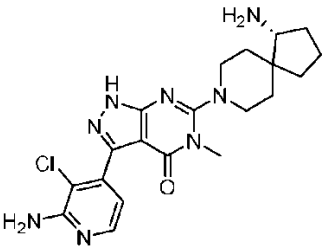
Ruta sintética general - método F

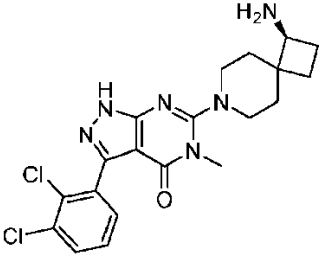
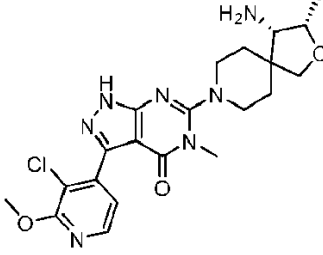
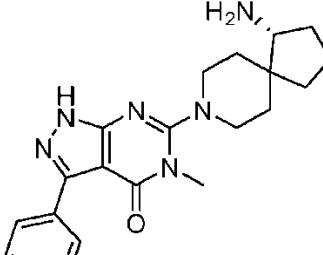
- (a) 7-(4-Metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (1,84 g, 6,43 mmol), preparada por el método del ejemplo 6, se suspendió en acetona (32 ml). La suspensión se trató con bromuro de bencilo (1,5 ml, 12,9 mmol) y carbonato de potasio (2,66 g, 19,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-bencil-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona como un sólido blanquecino (2,2 g, 90 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,43 minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1 H), 7,41 - 7,25 (m, 7 H), 6,81 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H).
- (b) A una solución de 2-bencil-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (2,18 g, 5,79 mmol) en DCM (29 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,5 ml, 57,9 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,51 ml, 5,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 15 min. Los volátiles se retiraron al vacío y se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-bencil-5-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (1,4 g, 94 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  257 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,68 minuto.
- (c) Se aplicó la etapa d del método general A a 2-bencil-5-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4,6(5*H*)-diona (0,65 g, 1,50 mmol) para proporcionar 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-bencil-5-metil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (0,25 g, 71 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,66 minuto.
- (d) Una solución de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-bencil-5-metil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (0,36 g, 0,635 mmol) en DCM (3,2 ml) se trató con DIPEA (0,2 ml, 1,27 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,21 g, 0,952 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Al completarse, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a la reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-80 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar ((3*S*,4*S*)-8-(2-bencil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 58 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,34 minuto.
- (e) A una solución desgasificada de ((3*S*,4*S*)-8-(2-bencil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato (0,28 g, 0,482 mmol) en MeOH (2,4 ml), se añadió Pd al 10 %-C (51 mg, 0,482 mmol). La mezcla se roció con hidrógeno, después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 10 h. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno, después se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar ((3*S*,4*S*)-3-metil-8-(5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 70 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,81 minuto.
- (f) A una solución de ((3*S*,4*S*)-3-metil-8-(5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,34 mmol) en DMF (1,7 ml), se añadió *N*-yodosuccinimida (0,11 g, 0,505 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Al completarse, se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 20 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-70 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar ((3*S*,4*S*)-8-(3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,17 g, 91 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  545 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,92 minuto.
- (g) A una solución de ((3*S*,4*S*)-8-(3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,305 mmol) en DCM (2 ml), se añadió TEA (85 µl, 0,610 mmol) y cloruro de acetilo (32,5 µl, 0,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-70 % de eluyente EtOAc/heptano) para proporcionar ((3*S*,4*S*)-8-(2-acetil-3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo y ((3*S*,4*S*)-8-(1-acetil-3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo como una mezcla de regioisómeros (0,138 g, 78 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  587 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,34 minuto *ym/z* 587 (M+H)<sup>+</sup>, TR=1,38 minuto.
- (h) Una mezcla de ((3*S*,4*S*)-8-(2-acetil-3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo y ((3*S*,4*S*)-8-(1-acetil-3-yodo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,138 g, 0,235 mmol) en dioxano (1,2 ml) se roció con nitrógeno. La solución se trató con 2-amino-3-cloropiridina-4-tiolato de sodio (65 mg, 0,353 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,150 g, 0,706 mmol), TMEDA (14 µl, 0,094 mmol) y CuI (9 mg, 0,047 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a 100 °C. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con agua y la fracción acuosa resultante se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre

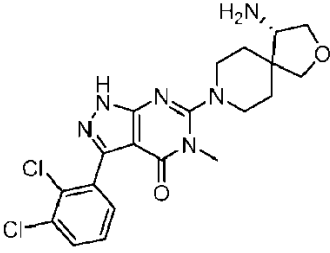
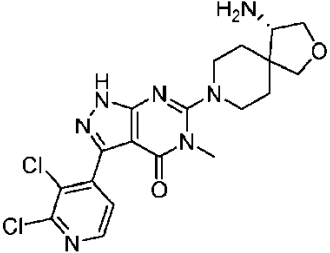
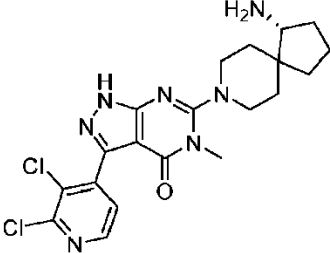
## ES 2 741 746 T3

- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (91 µl, 1,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse, la reacción se concentró y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (3 mg, 2,4 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 477 (M+H)<sup>+</sup>, TR=0,72. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 7,55 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 6,02 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 4,37 - 4,16 (m, 1 H), 3,84 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,20 - 3,06 (m, 2 H), 3,03 (d, *J*=5,0 Hz, 2 H), 2,08 - 1,85 (m, 2 H), 1,83 - 1,65 (m, 2 H), 1,22 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H). IC<sub>50</sub>=0,027 µM.
- 5
- 10 Los siguientes compuestos de la tabla 1 se prepararon de acuerdo con los ejemplos anteriores usando materiales de partida adecuados:

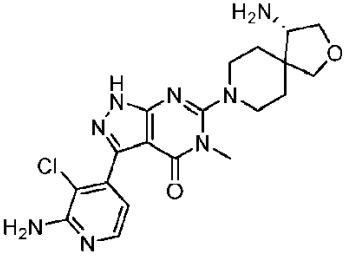
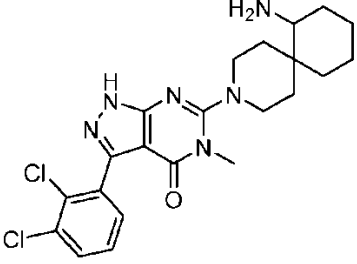
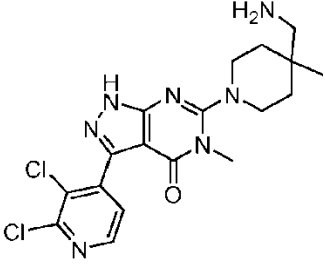
### Tabla 1:

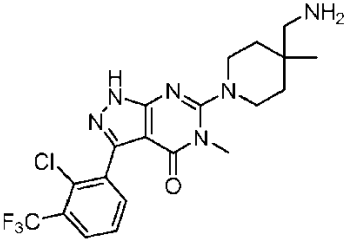
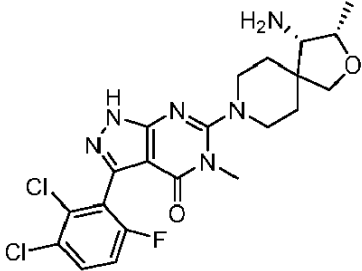
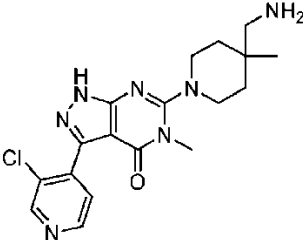
Ejemplo	Estructura	Método	LCMS; T <sub>a</sub> (min) y RMN de <sup>1</sup> H	Cl <sub>50</sub> de SHP2 μM
14	 <p data-bbox="323 667 826 772">6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p data-bbox="970 342 1281 398">(M+H)<sup>+</sup>=464; TR=1,05 minuto</p> <p data-bbox="970 427 1281 674"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,72 (dd, J=7,0, 2,65 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 2 H), 4,02 - 4,16 (m, 1 H), 3,70 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 3,53 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 2,86 - 3,14 (m, 3 H), 1,49 - 1,96 (m, 2 H), 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,028
15	 <p data-bbox="323 1249 826 1339">6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p data-bbox="970 891 1281 947">(M+H)<sup>+</sup>=421; TR=0,95 minuto</p> <p data-bbox="970 976 1281 1279"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,62 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,37 (dt, J=13,3, 4,5 Hz, 2 H), 3,19 (ddd, J=13,1, 10,0, 2,9 Hz, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,68 (ddd, J=13,5, 9,8, 3,8 Hz, 2 H), 1,47 - 1,56 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H)</p>	0,034
16	 <p data-bbox="323 1843 826 1933">(R)-3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p data-bbox="970 1514 1281 1570">(M+H)<sup>+</sup>=429; TR=0,74 minuto</p> <p data-bbox="970 1599 1281 1794"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 3,38 (s, 4 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 2,81 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,19 - 1,80 (m, 9 H)</p>	0,36

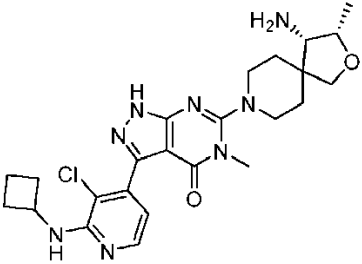
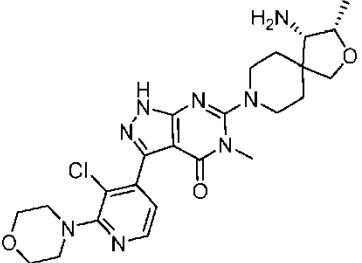
17	 <p>(S)-6-(1-amino-7-azaespiro[3.5]nonan-7-yl)-3-(2,3-dichlorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=433; TR=1,29 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,62 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 3,39 - 3,61 (m, 5 H), 3,01 - 3,17 (m, 2 H), 2,86 - 2,99 (m, 1 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 1,71 - 2,00 (m, 5 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H)</p>	0,044
18	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-yl)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=460; TR=0,48 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,57 - 6,64 (m, 2 H), 4,06 (dd, J=6,3, 5,05 Hz, 1 H), 3,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,94 - 3,11 (m, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 4 H), 1,68 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,08 (d, J=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,043
19	 <p>(R)-6-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-5-metil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=379; TR=0,76 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,13 - 8,23 (m, 2 H), 7,31 - 7,48 (m, 3 H), 3,40 - 3,61 (m, 5 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 1,96 - 2,11 (m, 1 H), 1,32 - 1,94 (m, 10 H)</p>	0,046

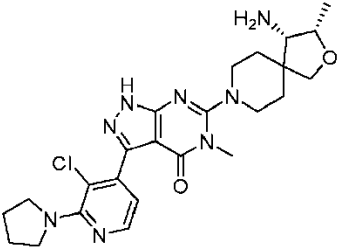
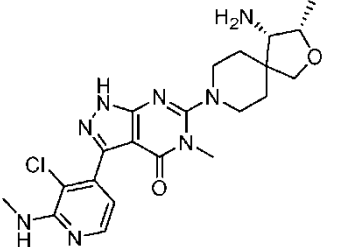
20	 <p>(S)-6-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=449; TR=1,73 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,62 (dd, <i>J</i>=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H), 4,12 (dd, <i>J</i>=9,1, 6,6 Hz, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 6 H), 3,18 (t, <i>J</i>=5,8 Hz, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 2 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H)</p>	0,050
21	 <p>(S)-6-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=450; TR=0,88 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,37 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,13 (dd, <i>J</i>=9,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 6 H), 3,18 (t, <i>J</i>=5,8 Hz, 1 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 1,82 - 1,99 (m, 2 H), 1,58 - 1,78 (m, 2 H)</p>	0,054
22	 <p>(R)-6-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=448; TR=0,89 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,37 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 3,42 - 3,65 (m, 5 H), 2,98 - 3,17 (m, 2 H), 2,86 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 1 H), 1,98 - 2,20 (m, 1 H), 1,25 - 1,93 (m, 9 H)</p>	0,057

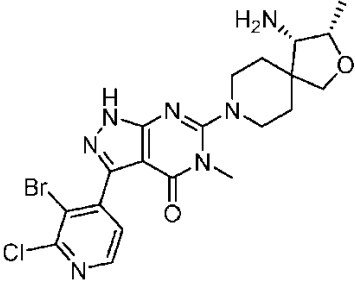
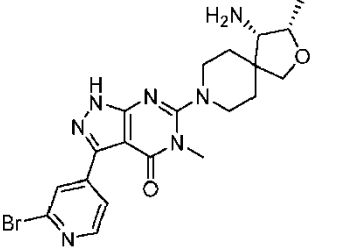


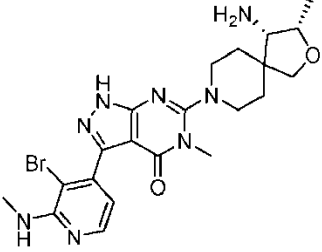
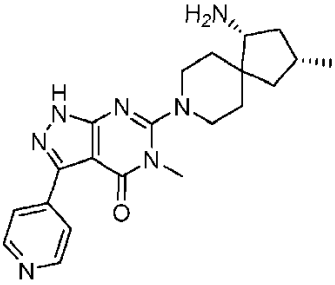
23	 <p>(S)-3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>=431; TR=0,45 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,64 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 3,95 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,73 (m, 2 H), 3,38 (s, 4 H), 3,07 (s a., 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 1,64 - 1,88 (m, 2 H), 1,49 (s a., 2 H)</p>	0,064
24	 <p>6-(7-amino-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=461; TR=0,87 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 7,72 (dd, <i>J</i>=7,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 2,94 - 3,10 (m, 2 H), 2,46 (d, <i>J</i>=4,5 Hz, 1 H), 1,87 - 2,06 (m, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,21 - 1,65 (m, 9 H), 1,13 (d, <i>J</i>=14,9 Hz, 1 H), 0,99 - 1,08 (m, 1 H)</p>	0,072
25	 <p>6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=422; TR=0,73 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,37 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,52 (d, <i>J</i>=14,1 Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H).</p>	0,10

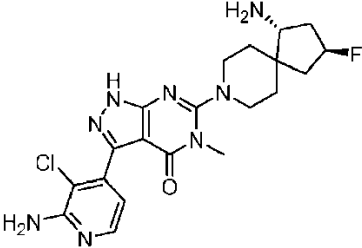
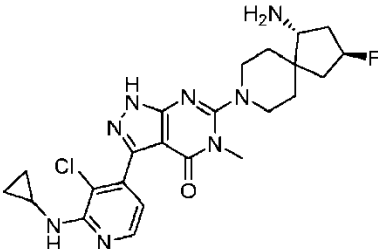
26	 <p>6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=455; TR=1,40</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 7,94 (dd, <i>J</i>=7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 2 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 2,43 (s, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,31 - 1,42 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H)</p>	0,127
27	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=481; TR=1,05</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,67 (dd, <i>J</i>=9,1, 5,31 Hz, 1 H), 7,23 (t, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,84 Hz, 1 H), 3,40 - 3,58 (m, 6 H), 3,04 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 2 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 4 H)</p>	0,45
28	 <p>6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-(3-cloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	B	<p>(M+H)<sup>+</sup>=388; TR=0,81 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,47 - 8,58 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,34 - 3,44 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,68 (ddd, <i>J</i>=13,4, 9,9, 3,8 Hz, 2 H), 1,41 - 1,58 (m, 3 H), 1,03 - 1,14 (m, 3 H)</p>	0,312

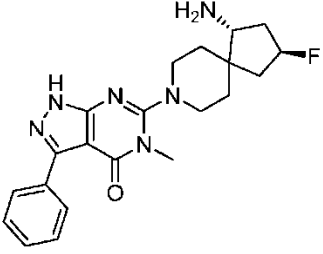
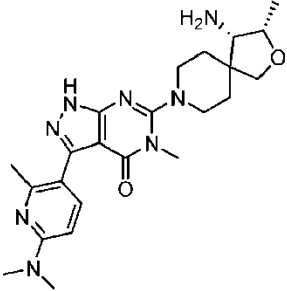
29	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(ciclobutilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>=499; TR=0,62 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, <i>J</i>=4,9 Hz, 1 H), 6,68 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 4,52 (quintuplete, <i>J</i>=8,15 Hz, 1 H), 4,19 - 4,26 (m, 1 H), 3,82 - 3,97 (m, 1 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 3,66 - 3,72 (m, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 1 H), 3,38 - 3,53 (m, 5 H), 2,96 - 3,19 (m, 3 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 1,86 - 2,10 (m, 4 H), 1,66 - 1,84 (m, 4 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 3 H)</p>	0,035
30	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-morfolinopiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>=515; TR=0,53 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,26 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 4 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 2 H), 3,36 - 3,40 (m, 4 H), 2,89 - 3,17 (m, 4 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 1,42 - 1,68 (m, 3 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,103

<p><b>31</b></p>	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=499; TR=1,03 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 4 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,93 - 3,12 (m, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 5 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,012</p>
<p><b>32</b></p>	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=459; TR=1,03 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,57 - 6,64 (m, 2 H), 4,06 (dd, <i>J</i>=6,3, 5,05 Hz, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,94 - 3,11 (m, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 4 H), 1,68 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,054</p>

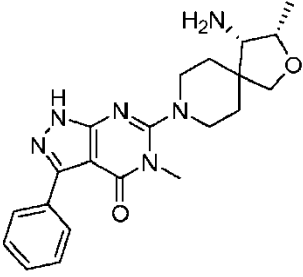
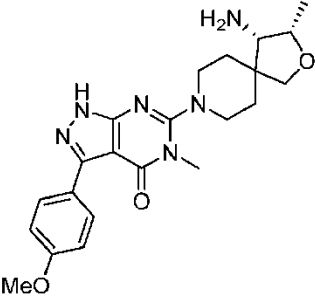
33	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-bromo-2-cloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=508; TR=0,55 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,40 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 2,96 - 3,21 (m, 4 H), 1,85 - 2,03 (m, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,013
34	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-bromopiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=474, 476; TR=0,56 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i>=5,3 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 4,07 (s a, 1 H), 3,66 (s a, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 5 H), 2,95 - 3,14 (m, 3 H), 1,52 - 1,98 (m, 4 H), 1,09 (s a, 3 H)</p>	0,027

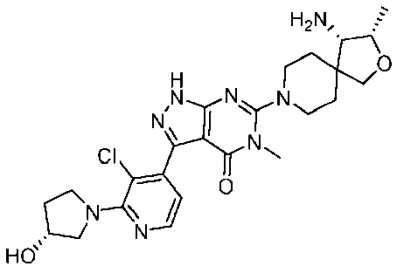
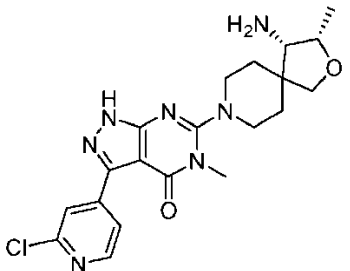
<p><b>35</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-bromo-2(metilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=503, 505; TR=0,49 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,02 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,62 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,38 - 3,56 (m, 6 H), 3,06 - 3,17 (m, 1 H), 3,03 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,64 - 2,68 (m, 1 H), 1,87 - 2,07 (m, 3 H), 1,68 - 1,87 (m, 3 H) 1,22 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,034</p>
<p><b>36</b></p>  <p>6-((1R,3R)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=394; TR=1,10 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 2 H), 8,33 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,34 - 3,44 (m, 2 H), 2,94 (t a, <i>J</i>=12,4 Hz, 2 H), 2,73 - 2,82 (m, 1 H), 2,61 (dd, <i>J</i>=10,5, 1,64 Hz, 1 H), 2,54 (d, <i>J</i>=9,4 Hz, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 1,65 - 1,90 (m, 3 H), 1,34 (t a, <i>J</i>=11,1 Hz, 2 H), 1,12 - 1,25 (m, 1 H), 1,00 - 1,10 (m, 1 H), 0,97 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,009</p>

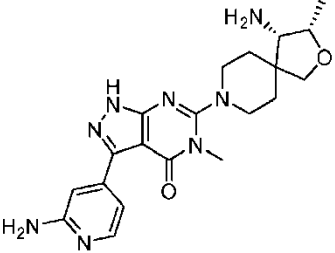
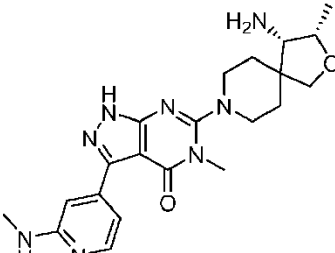
<p><b>37</b></p>  <p>3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-1-amino-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	<p>E</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=447; TR=0,49 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,92 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i>=5,3 Hz, 1 H), 5,20 (t a, <i>J</i>=5,7 Hz, 1 H), 4,99 - 5,30 (m, 1 H), 5,06 (t a, <i>J</i>=5,7 Hz, 1 H), 3,50 (s, 5 H), 3,11 - 3,21 (m, 1 H), 3,04 (t a, <i>J</i>=12,5 Hz, 2 H), 2,13 - 2,36 (m, 2 H), 1,73 - 2,08 (m, 5 H), 1,52 (d a, <i>J</i>=11,9 Hz, 1 H), 1,37 (d a, <i>J</i>=12,9 Hz, 1 H)</p>	<p>0,027</p>
<p><b>38</b></p>  <p>6-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-1-amino-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=487; TR=0,98 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 6,74 - 6,77 (m, 1 H), 5,04 - 5,37 (m, 1 H), 3,45 - 3,63 (m, 6 H), 2,92 - 3,18 (m, 3 H), 2,69 - 2,79 (m, 1 H), 2,25 (td, <i>J</i>=15,5, 6,19 Hz, 3 H), 1,87 - 2,10 (m, 4 H), 1,76 - 1,87 (m, 4 H), 1,37 - 1,73 (m, 1 H), 1,35 - 1,36 (m, 1 H), 1,35 - 1,37 (m, 1 H), 0,76 - 0,89 (m, 2 H), 0,53 - 0,64 (m, 2 H)</p>	<p>0,011</p>

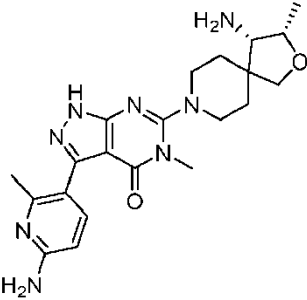
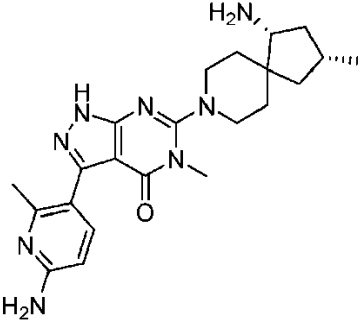
39	 <p>6-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-1-amino-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-fenil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=397; TR=0,63 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 5,02 - 5,24 (m, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 5 H), 3,16 (dd, <i>J</i>=9,5, 6,69 Hz, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H) 2,14 - 2,31 (m, 2 H), 1,75 - 2,01 (m, 4 H), 1,51 (d a, <i>J</i>=13,4 Hz, 1 H), 1,36 (d a, <i>J</i>=12,9 Hz, 1 H)</p>	0,037
40	 <p>6-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>=453; TR=0,96 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,55 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,84 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 3,11 (s, 7 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 2,34 - 2,40 (m, 3 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 1,62 - 1,86 (m, 2 H) 1,22 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 3 H)</p>	0,089

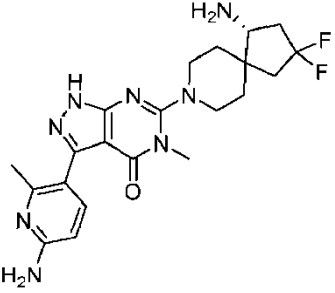
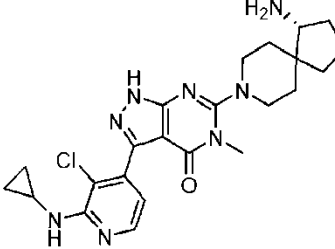
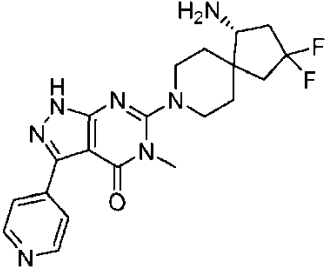


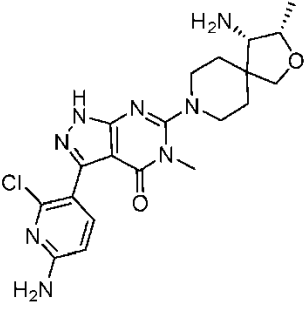
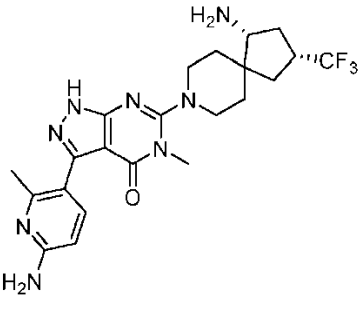
41	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=395; TR=0,79 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,33 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,46 (m, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 3,66 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,49 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,43 - 3,46 (m, 3 H), 2,88 - 3,10 (m, 3 H), 1,82 - 1,92 (m, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,09 (d, J=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,033
42	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>=425; TR=0,99 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,23 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 4,12 (dd, J=6,3, 4,8 Hz, 1 H), 3,76 (s a, 4 H), 3,64 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,19 - 3,37 (m, 2 H), 2,99 (d a, J=3,5 Hz, 3 H), 1,85 - 2,02 (m, 2 H), 1,63 - 1,84 (m, 4 H), 1,19 (d a, J=6,3 Hz, 3 H)</p>	0,020

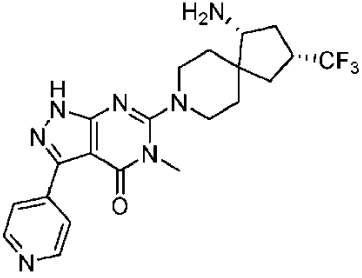
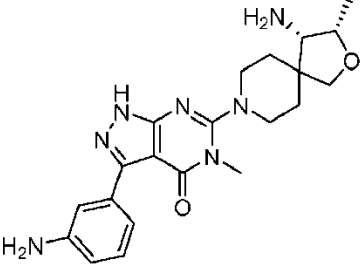
<p><b>43</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=515; TR=0,47 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,04 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,48 (s a, 1 H), 4,30 (d ad, <i>J</i>=6,4, 4,2 Hz, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 3 H), 3,84 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 1 H), 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,45 - 3,61 (m, 7 H), 2,93 - 3,26 (m, 5 H), 1,64 - 2,15 (m, 8 H), 1,32 (dd, <i>J</i>=6,7, 4,2 Hz, 5 H)</p>	<p>0,084</p>
<p><b>44</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>=430; TR=0,92 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i>=5,3 Hz, 1 H), 8,30 (dd, <i>J</i>=5,3, 1,26 Hz, 1 H), 4,06 (quintuplete, <i>J</i>=6,0 Hz, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 2,96 - 3,14 (m, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 2,48 - 2,53 (m, 5 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,09 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,016</p>

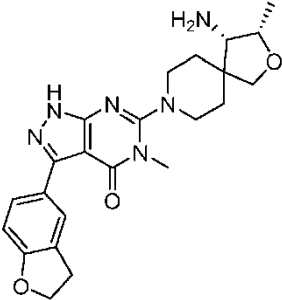
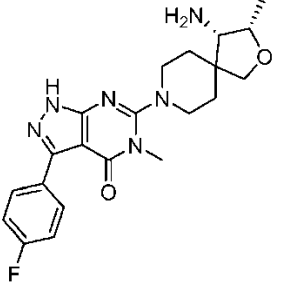
<p><b>45</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>E</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 411; TR= 0,65 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 7,83 - 8,12 (m, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 5,91 (s a, 2 H), 4,06 (s a, 1 H), 3,66 (d a, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 3,47 - 3,51 (m, 1 H), 3,49 (d a, <i>J</i>=8,3 Hz, 1 H), 3,40 - 3,46 (m, 2 H), 2,88 - 3,14 (m, 3 H), 1,87 (s a, 1 H), 1,68 - 1,82 (m, 1 H), 1,61 (d a, <i>J</i>=14,7 Hz, 2 H), 1,00 - 1,16 (m, 3 H)</p>	<p>0,037</p>
<p><b>46</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>D</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 425; TR= 0,49 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (d, <i>J</i>=5,3 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i>=5,4, 1,1 Hz, 1 H), 6,50 (d a, <i>J</i>=4,8 Hz, 1 H), 4,13 - 4,17 (m, 1 H), 4,11 - 4,19 (m, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 1 H), 3,52 (d a, <i>J</i>=8,3 Hz, 1 H), 3,42 - 3,47 (m, 3 H), 2,89 - 3,13 (m, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 3 H), 1,50 - 1,93 (m, 5 H), 1,10 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3 H)</p>	<p>0,050</p>

47	 <p>3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 425; TR= 0,57 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,15 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 3,64 - 3,87 (m, 4 H), 3,38 - 3,50 (m, 1 H), 2,95 - 3,17 (m, 2 H), 1,85 - 2,01 (m, 1 H), 1,74 (t a, <i>J</i>=13,3 Hz, 1 H), 1,16 - 1,28 (m, 2H)</p>	0,037
48	 <p>3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-6-((1R,3R)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>=423; TR= 0,72 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 3 H) 1,16 (dt, <i>J</i>=12,4, 9,85 Hz, 1 H) 1,28 (dd, <i>J</i>=12,9, 9,35 Hz, 1 H) 1,37 - 1,52 (m, 2 H) 1,70 - 1,89 (m, 2 H) 1,89 - 2,10 (m, 2 H) 2,12 - 2,24 (m, 1 H) 2,92 (dd, <i>J</i>=9,5, 6,44 Hz, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,98 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 1 H)</p>	0,016

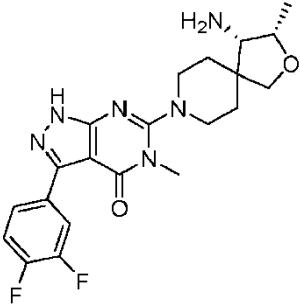
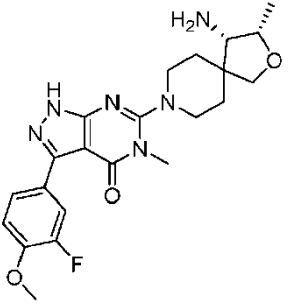
49	 <p>(R)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 445; TR= 1,11 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 1,44 - 1,64 (m, 2 H) 1,81 - 2,21 (m, 1 H) 1,84 - 1,93 (m, 1 H) 1,97 - 2,18 (m, 2 H) 2,41 - 2,58 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 2 H) 3,15 (t a, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H) 3,47 - 3,60 (m, 5 H) 3,84 (s, 3 H) 6,98 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H) 8,15 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H)</p>	0,009
50	 <p>(R)-6-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 505; TR= 1,01 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,68 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,60 - 6,67 (m, 1 H), 3,27 - 3,55 (m, 8 H), 2,72 - 3,09 (m, 5 H), 2,27 - 2,48 (m, 3 H), 1,66 - 2,12 (m, 6 H), 1,27 - 1,45 (m, 3 H), 0,62 - 0,81 (m, 2 H), 0,51 - 0,62 (m, 2 H)</p>	0,035
51	 <p>(R)-6-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 416; TR= 0,53 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,58 (d a, <i>J</i>=5,3 Hz, 2 H), 8,43 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 2 H), 3,52 - 3,63 (m, 5 H), 2,94 - 3,17 (m, 3 H), 2,41 - 2,55 (m, 2 H), 1,82 - 2,18 (m, 5 H), 1,43 - 1,63 (m, 2 H)</p>	0,014

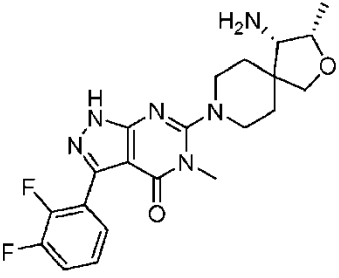
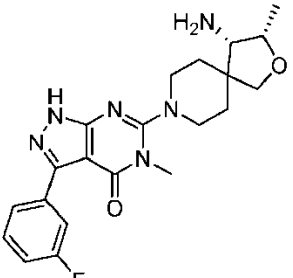
52	 <p>3-(6-amino-2-cloropiridin-3-il)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 445; TR= 0,85 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,54 - 7,56 (m, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,84 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 3 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 2,94 - 3,20 (m, 3 H), 1,84 - 2,03 (m, 2 H), 1,65 - 1,84 (m, 2 H), 1,12 - 1,30 (m, 3 H)</p>	0,023
53	 <p>3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-6-((1R,3R)-1-amino-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 477; TR= 0,72 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H), 4,85 (s, 5 H), 3,84 (s, 1 H), 3,40 - 3,55 (m, 3 H), 2,77 - 2,94 (m, 1 H), 2,25 (ddd, <i>J</i>=13,1, 8,53, 6,44 Hz, 1 H), 1,73 - 1,95 (m, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 1,39 - 1,58 (m, 1 H)</p>	0,036

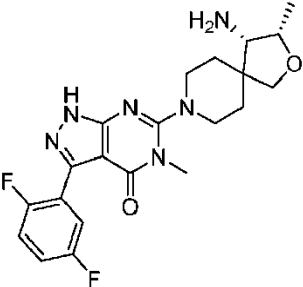
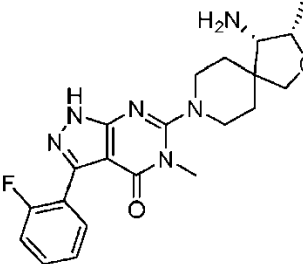
54	 <p>6-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-amino-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 448; TR= 0,61 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 8,58 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 2 H), 8,43 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 2,91 - 3,00 (m, 1 H), 2,86 (d a, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 1,82 - 1,96 (m, 4 H), 1,64 (dt, <i>J</i>=13,0, 9,7 Hz, 1 H), 1,40 - 1,55 (m, 2 H)</p>	0,021
55	 <p>6-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-aminofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 410; TR= 0,49 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,54 (s, 1 H), 7,50 (d a, <i>J</i>=7,3 Hz, 1 H), 7,18 (t, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H), 6,78 (ddd, <i>J</i>=8,0, 2,3, 0,9 Hz, 1 H), 4,25 - 4,32 (m, 1 H), 3,93 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 1 H), 3,82 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 5 H), 3,39 (d, <i>J</i>=4,0 Hz, 1 H), 2,92 - 3,17 (m, 2 H), 1,96 (d a, <i>J</i>=11,4 Hz, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 1,74 (d a, <i>J</i>=13,1 Hz, 1 H), 1,30 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 3 H)</p>	0,083

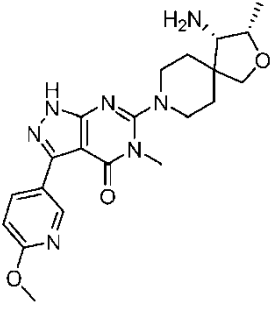
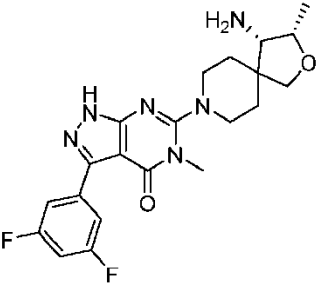
56	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 437,2; TR= 1,08</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,20 - 8,10 (m, 1 H), 8,08 - 7,88 (m, 1 H), 7,04 - 6,73 (m, 1 H), 4,59 (t, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 4,28 - 4,18 (m, 1 H), 3,88 - 3,82 (m, 2 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,48 - 3,38 (m, 2 H), 3,29 - 3,23 (m, 2 H), 3,15 - 3,06 (m, 1 H), 3,06 - 2,96 (m, 2 H), 2,01 - 1,84 (m, 2 H), 1,82 - 1,67 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,095
57	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 413,2; TR= 1,62</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,32 - 8,23 (m, 2 H), 7,15 (t, <i>J</i>=8,9 Hz, 2 H), 4,28 - 4,20 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,50 - 3,41 (m, 2 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 2,97 (m, 2 H), 2,02 - 1,87 (m, 2 H), 1,82 - 1,68 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,011

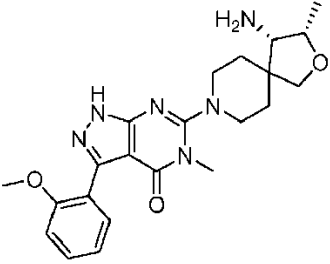
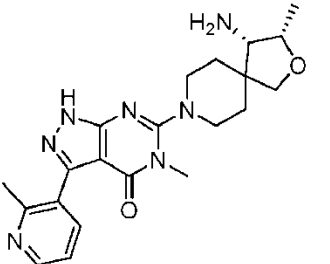


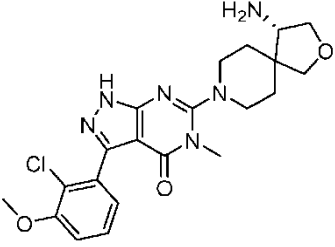
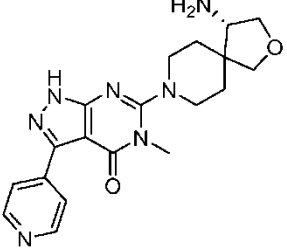
<p><b>58</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 431,2; TR= 1,85</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,41 - 8,31 (m, 1 H), 8,17 - 8,09 (m, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 1 H), 4,28 - 4,19 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,45 (dd, <i>J</i>=13,7, 4,7 Hz, 2 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 2,97 (m, 2 H), 2,01 - 1,86 (m, 2 H), 1,81 - 1,67 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,011
<p><b>59</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 443,2; TR= 1,66</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,12 (d, <i>J</i>=13,1, 2,1 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 4,28 - 4,19 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,51 - 3,39 (m, 2 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 2,98 (m, 2 H), 2,01 - 1,87 (m, 2 H), 1,82 - 1,68 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,013

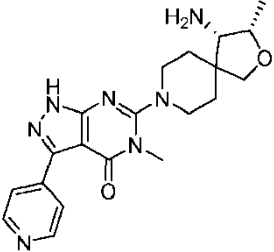
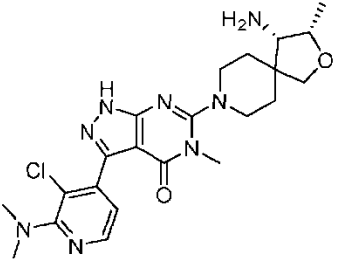
<p>60</p>	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-difluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 431,2; TR= 1,01</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,51 (t, <i>J</i>=6,9 Hz, 1 H), 7,38 - 7,29 (m, 1 H), 7,28-7,17 (m, 1 H), 4,28 - 4,19 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (m, 2 H), 3,19 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,00 (m, 2 H), 2,02 - 1,87 (m, 2 H), 1,82 - 1,69 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	<p>0,013</p>
<p>61</p>	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 413,2; TR= 1,70</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,16 - 8,11 (m, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1 H), 7,48 - 7,36 (m, 1 H), 7,17 - 7,04 (m, 1 H), 4,27 - 4,19 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,51 - 3,41 (m, 2 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 2,99 (m, 2 H), 2,02 - 1,86 (m, 2 H), 1,82 - 1,67 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	<p>0,014</p>

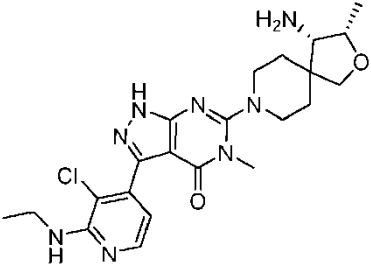
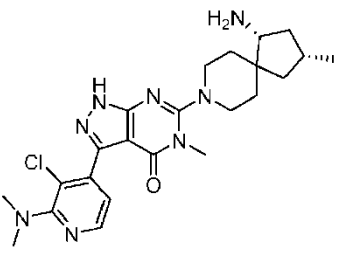
<p><b>62</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,5-difluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 431,2; TR= 1,01</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,55 (s, 1 H), 7,28 - 7,13 (m, 2 H), 4,30 - 4,16 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,50 - 3,42 (m, 2 H), 3,18 - 3,10 (m, 1 H), 3,09 - 3,01 (m, 2 H), 2,01 - 1,87 (m, 2 H), 1,81 - 1,68 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	<p>0,017</p>
<p><b>63</b></p>  <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	<p>A</p>	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 413,2; TR= 1,31</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,71 (t, <i>J</i>=6,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,26 (t, <i>J</i>=7,6, 1,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 4,27 - 4,20 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,50 - 3,41 (m, 2 H), 3,17 - 3,09 (m, 1 H), 3,09 - 3,00 (m, 2 H), 2,02 - 1,86 (m, 2 H), 1,83 - 1,68 (m, 3 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	<p>0,023</p>

64	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 426,2; TR= 1,98</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,06 (s, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i>=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1 H), 4,28 - 4,20 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,50 - 3,42 (m, 2 H), 3,16 - 3,09 (m, 1 H), 3,09 - 2,99 (m, 2 H), 2,02 - 1,88 (m, 2 H), 1,82 - 1,68 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3 H).</p>	0,024
65	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3,5-difluorofenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 431,2; TR= 1,95</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,11 - 8,01 (m, 2 H), 6,93 (tt, <i>J</i>=9,0, 2,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,17 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,52 - 3,40 (m, 2 H), 3,17 - 3,09 (m, 1 H), 3,09 - 2,98 (m, 2 H), 2,02 - 1,85 (m, 2 H), 1,81 - 1,67 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,038

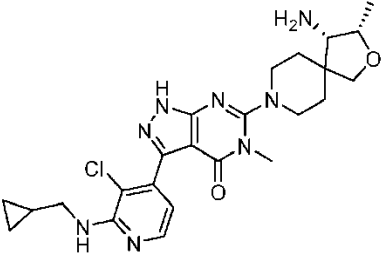
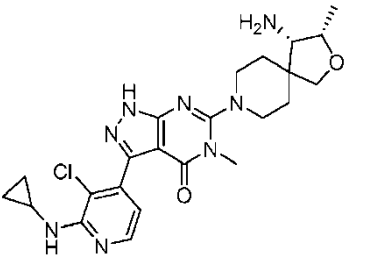
66	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 425,2; TR= 1,37</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,54 - 7,30 (m, 2 H), 7,16 - 7,07 (m, 1 H), 7,07 - 6,96 (m, 1 H), 4,28 - 4,20 (m, 1 H), 3,92 - 3,75 (m, 4 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,41 (s, 2 H), 3,09 - 2,93 (m, 3 H), 2,00 - 1,85 (m, 2 H), 1,80 - 1,71 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,091
67	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 410,2; TR= 1,48</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,46 (dd, <i>J</i>=5,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,90 (dd, <i>J</i>=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,35 (dd, <i>J</i>=7,9, 5,1 Hz, 1 H), 4,28 - 4,20 (m, 1 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,50 - 3,42 (m, 2 H), 3,19 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 2,99 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,02 - 1,87 (m, 2 H), 1,81 - 1,66 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,096

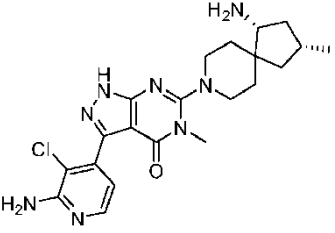
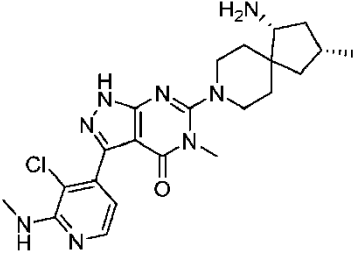
68	 <p>(S)-6-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 445; TR= 0,59 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,40-7,28 (m, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i>=8,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,05 (dd, <i>J</i>=7,6, 1,3 Hz, 1 H), 4,12 (dd, <i>J</i>=9,0, 6,5 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,89 - 3,74 (m, 2 H), 3,61 - 3,42 (m, 6 H), 3,19 (t, <i>J</i>=5,8 Hz, 1 H), 3,12 - 2,97 (m, 2 H), 2,00 - 1,78 (m, 2 H), 1,65 (t, <i>J</i>=15,1 Hz, 2 H).</p>	0,025
69	 <p>(S)-6-(4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 382; TR= 1,20 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,73 - 8,57 (m, 2 H), 8,43 - 8,30 (m, 2 H), 3,96 (dd, <i>J</i>=8,5, 6,6 Hz, 1 H), 3,77 - 3,54 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,44 - 3,35 (m, 2 H), 3,08 (t, <i>J</i>=6,1 Hz, 1 H), 3,03 - 2,88 (m, 2 H), 1,77 (dt, <i>J</i>=38,1, 10,2 Hz, 2 H), 1,50 (s, 2 H).</p>	0,039

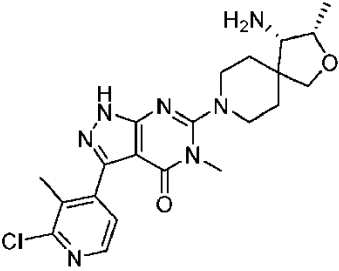
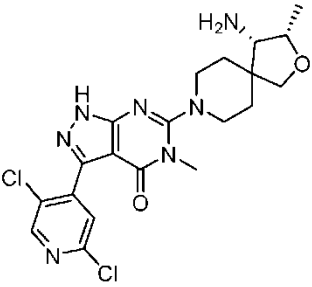
70	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-3-(piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 396; TR= 0,60 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 2 H), 8,39 - 8,31 (m, 2 H), 4,11 - 4,02 (m, 1 H), 3,66 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,42 (m, 5 H), 3,12 - 2,94 (m, 2 H), 2,91 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 1,94 - 1,83 (m, 1 H), 1,76 (t, J=9,4 Hz, 1 H), 1,67 - 1,52 (m, 3 H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H).</p>	0,008
71	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 473; TR= 0,73 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 4,14 - 3,99 (m, 1 H), 3,66 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 3,49 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,13 - 2,97 (m, 3 H), 2,94 (s, 6 H), 2,91 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 1,96 - 1,81 (m, 1 H), 1,80 - 1,70 (m, 1 H), 1,67 - 1,49 (m, 3 H), 1,08 (d, J=6,4 Hz, 3 H).</p>	0,022

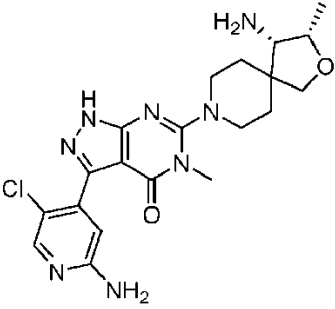
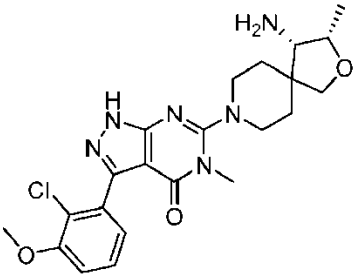
72	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 473; TR= 0,69 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,00 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,54 (t, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 4,03 - 4,09 (m, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,40 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,11 - 2,92 (m, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 1,91 - 1,69 (m, 2 H), 1,67 - 1,49 (m, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i>=7,1 Hz, 3 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3 H).</p>	0,047
73	 <p>6-((1R,3R)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 471; TR= 0,70 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,14 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i>=4,9 Hz, 1 H), 3,50 (s, 6 H), Hz, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,98 - 2,83 (m, 2 H), 2,32 - 1,61 (m, 5 H), 1,54 - 1,12 (m, 4 H), 1,06 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3 H).</p>	0,028

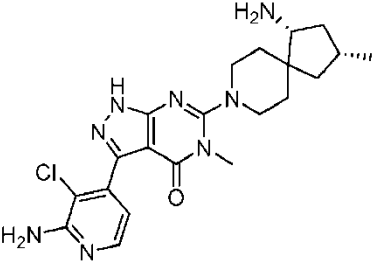
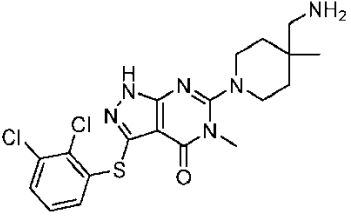


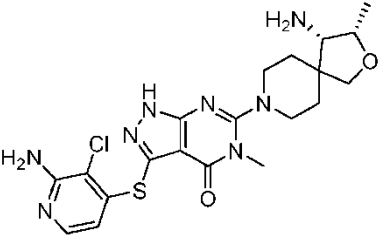
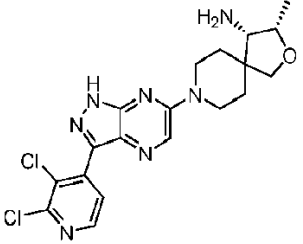
74	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 499; TR= 0,65 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,99 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,57 (t, <i>J</i>=5,7 Hz, 1 H), 4,14 - 4,03 (m, 1 H), 3,65 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,51 - 3,45 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,30 - 3,26 (m, 2 H), 3,14 - 2,78 (m, 3 H), 1,81 (dt, <i>J</i>=44,3, 9,8 Hz, 3 H), 1,67 - 1,50 (m, 2 H), 1,18 (ddd, <i>J</i>=12,7, 7,6, 5,5 Hz, 1 H), 1,09 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3 H), 0,50-0,38 (m, 2 H), 0,33 - 0,22 (m, 2 H).</p>	0,039
75	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 485; TR= 0,64 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,07 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 6,63 (d, <i>J</i>=3,0 Hz, 1 H), 4,11 - 4,00 (m, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,12 - 2,94 (m, 3 H), 2,91 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 2,84 - 2,72 (m, 1 H), 1,91 - 1,81 (m, 1 H), 1,80 - 1,70 (m, 1 H), 1,65 - 1,55 (m, 3 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3 H), 0,76 - 0,66 (m, 2 H), 0,61 - 0,52 (m, 2 H).</p>	0,036

76	 <p>3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 443; TR= 0,56 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,92 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1 H), 3,50 (s, 5 H), 3,14 - 2,99 (m, 2 H), 2,96 - 2,82 (m, 1 H), 2,27 - 1,76 (m, 5 H), 1,55 - 1,39 (m, 2 H), 1,30 (dd, <i>J</i>=12,9, 9,2 Hz, 1 H), 1,16 (dt, <i>J</i>=12,2, 9,9 Hz, 1 H), 1,07 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,032
77	 <p>6-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	D	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 457; TR= 0,55 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,99 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1 H), 6,67 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1 H), 3,49 (s, 5 H), 3,13 - 2,86 (m, 6 H), 2,34 - 1,61 (m, 5 H), 1,54 - 1,36 (m, 2 H), 1,33 - 1,22 (m, 1 H), 1,17 (dt, <i>J</i>=12,3, 9,8 Hz, 1 H), 1,08 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,030

78	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 444; TR= 0,60 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,25 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1 H), 4,33 - 4,17 (m, 1 H), 3,62 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,47 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,58 - 3,42 (m, 5 H), 3,21 - 2,94 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,01 - 1,85 (m, 2 H), 1,79 - 1,66 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,017
79	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,5-dicloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 464; TR= 1,02 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,49 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 4,29 - 4,13 (m, 1 H), 3,61 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,46 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,57 - 3,41 (m, 5 H), 3,22 - 2,96 (m, 3 H), 2,00 - 1,85 (m, 2 H), 1,80 - 1,66 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,030

80	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-amino-5-cloropiridin-4-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 445; TR= 0,61 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,97 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 3,67 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,49 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1 H), 3,55 - 3,40 (m, 5 H), 3,22 - 2,92 (m, 3 H), 2,06 - 1,86 (m, 2 H), 1,79 - 1,66 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,129
81	 <p>6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	A	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 458; TR= 1,40 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,41 - 7,28 (m, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i>=8,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,05 (dd, <i>J</i>=7,6, 1,3 Hz, 1 H), 4,23 (p, <i>J</i>=6,4 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,85 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,54 - 3,40 (m, 5 H), 3,19 - 2,98 (m, 3 H), 2,03 - 1,87 (m, 2 H), 1,80 - 1,63 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,047

82	 <p>3-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)-6-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-amino-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	E	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 443; TR= 0,56 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,92 (d, <i>J</i>=5,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1 H), 3,50 (s, 5 H), 3,13 - 2,99 (m, 2 H), 2,96 - 2,86 (m, 1 H), 2,28 - 1,76 (m, 5 H), 1,51 - 1,39 (m, 2 H), 1,33 - 1,27 (m, 1 H), 1,19 - 1,11 (m, 1 H), 1,07 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,032
83	 <p>6-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-3-((2,3-diclorofenil)tio)-5-metil-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4-ona</p>	F	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 453; TR= 1,03 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,47 (dd, <i>J</i>=8,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1 H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,28 - 3,21 (m, 2 H), 3,17 - 3,00 (m, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 1,69 - 1,49 (m, 2 H), 1,43 - 1,24 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H).</p>	0,008

84	 <p>3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona</p>	F	<p>(M+H)<sup>+</sup>= 477; TR= 0,72 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,55 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 6,02 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 2 H), 4,37 - 4,16 (m, 1 H), 3,84 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,20 - 3,06 (m, 2 H), 3,03 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 2 H), 2,08 - 1,85 (m, 2 H), 1,83 - 1,65 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3 H).</p>	0,027
85	 <p>(3S,4S)-8-(3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina</p>	Similar al ejemplo 12 usando materiales de partida apropiados	<p>(M+H)<sup>+</sup>=434; TR=0,98 minuto</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,32 - 8,44 (m, 2 H), 7,84 - 7,75 (m, 1 H), 4,31 - 4,09 (m, 3 H), 3,93 - 3,85 (m, 1 H), 3,77 - 3,70 (m, 1 H), 3,57 - 3,39 (m, 3 H), 3,05 - 2,98 (m, 1 H), 1,95 - 1,61 (m, 5 H), 1,22 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 3 H)</p>	0,067

### Ensayos

- 5 Los compuestos de la invención se evaluaron para su capacidad de inhibir selectivamente la actividad de SHP2. Las propiedades inhibitoras de los compuestos de la invención descritos en este documento se pueden poner en evidencia ensayándolos en cualquiera de los siguientes ensayos.

Ensayo de inhibición alostérica de SHP2

5 SHP2 se activa alostéricamente mediante la unión de péptidos bis-tirosil-fosforilados a sus dominios de homología 2 de Src (SH2). La última etapa de activación da lugar a la liberación de la superficie de contacto autoinhibidora de SHP2, que a su vez hace que la proteína tirosina fosfatasa (PTP) de SHP2 se active y esté disponible para el reconocimiento del sustrato y la catálisis de la reacción. La actividad catalítica de SHP2 se controló usando el sustrato sustituto DiFMUP en un formato de ensayo de fluorescencia oportuno.

10 Más específicamente, las reacciones de fosfatasa se realizaron a temperatura ambiente en placa de poliestireno negra de 384 pocillos, de fondo redondo, de reborde bajo, con superficie sin unión (Corning, n.º cat. 3575) usando un volumen de reacción final de 25 µl y las siguientes condiciones del amortiguador de pH del ensayo: HEPES 60 mM, pH 7,2, NaCl 75 mM, KCl 75 mM, EDTA 1 mM, P-20 al 0,05 %, DTT 5 mM.

15 La inhibición de SHP2 por compuestos de la invención (concentraciones que varían de 0,003 - 100 µM) se controló usando un ensayo en que se incubaba 0,5 nM de SHP2 con 0,5 µM de péptido IRS1\_pY1172(dPEG8)pY1222 (secuencia: H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amida) (SEQ ID NO: 1). Después de 30-60 minutos de incubación a 25 °C, el sustrato sustituto DiFMUP (Invitrogen, n.º cat. D6567) se añadió a la reacción y se incubó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción entonces se interrumpió mediante la adición de 5 µl de una solución 160 µM de bpV(Phen) (Enzo Life Sciences n.º cat. ALX-270-204). La señal de fluorescencia se controló usando un lector de microplaca (Envision, Perki-Elmer) usando longitudes de onda de excitación y emisión de 340 nm y 450 nm, respectivamente. Las curvas de respuesta a dosis de inhibidor se analizaron usando ajuste de curva por regresión de  $CI_{50}$  normalizada con normalización basada en el control. Los resultados de  $CI_{50}$  para los compuestos de la invención se muestran en la tabla 1 anterior.

Ensayo celular de p-ERK

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

Ensayo de formación de colonias y ensayo de proliferación celular

40 Se sembraron células KYSE-520 (1500 células/pocillo) en placas de 24 pocillos en 300 µl de medio (RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %, Lonza). Para el tratamiento con fármaco, se añadieron compuestos de la invención a diversas concentraciones (20, 10, 5, 2,5, 1,25 µM) 24 horas y 5 días después de la siembra en placa de las células. En el día 11, las colonias se tiñeron con violeta de genciana al 0,2 % (MP Biomedicals) y posteriormente se disolvieron en ácido acético al 20 % para la cuantificación usando un lector Spectramax (Thermo Scientific). En el ensayo de proliferación celular, se sembraron células (1500 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en 100 µl de medio (RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %, Lonza). En el día 6, se añadieron 50 µl de reactivo Celltiter-Glo (Promega), y se determinó la señal luminiscente de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Promega).

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG  
 Bagdanoff, Jeffrey T  
 Chen, Zhuoliang  
 5 Dore, Michael  
 Fortanet, Jorge Garcia  
 Kato, Mitsunori  
 LaMarche, Matthew J  
 10 Sarver, Patrick James  
 Schultz, Michael  
 Smith, Troy Douglas  
 Williams, Sarah

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

<130> PAT056867-WO-PCT

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5  
 20

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

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

<220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> TIROSINA FOSFORILADA

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

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

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

<400> 1

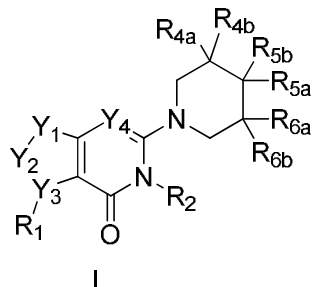
Leu Asn Xaa Ile Asp Leu Asp Leu Val Xaa Leu Ser Thr Xaa Ala Ser  
 1 5 10 15

Ile Asn Phe Gln Xaa  
 20



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en que:

10 Y<sub>1</sub> se selecciona de N, NH y CH;

Y<sub>2</sub> se selecciona de N, NH y CH;

Y<sub>3</sub> se selecciona de N y C;

15 Y<sub>4</sub> se selecciona de N y CH;

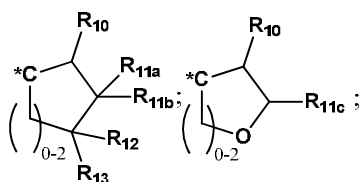
R<sub>1</sub> se selecciona de R<sub>1a</sub> y -SR<sub>1a</sub>; en la que R<sub>1a</sub> se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina, 2,3-dihidrobenzofurano y pirimidina; en la que dicho fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina o pirimidina está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;

R<sub>2</sub> se selecciona de H, CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1-2</sub> halosustituido;

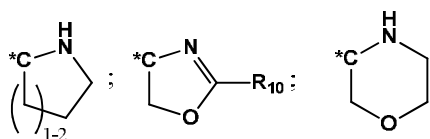
25 R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH;

R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo;

30 R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:



35

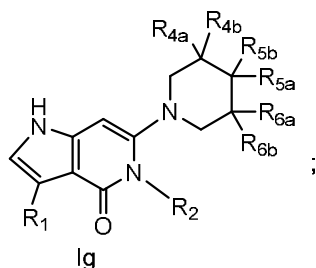
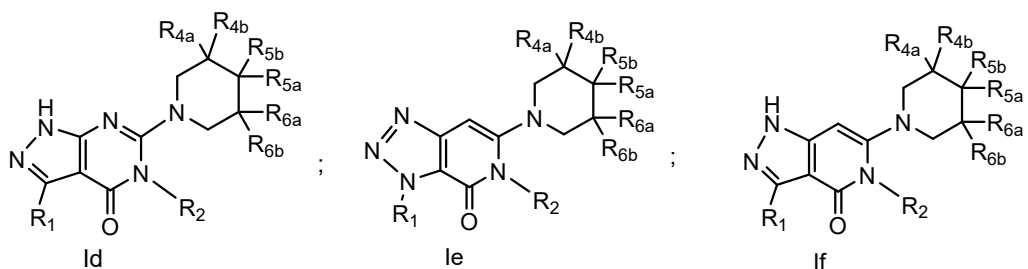
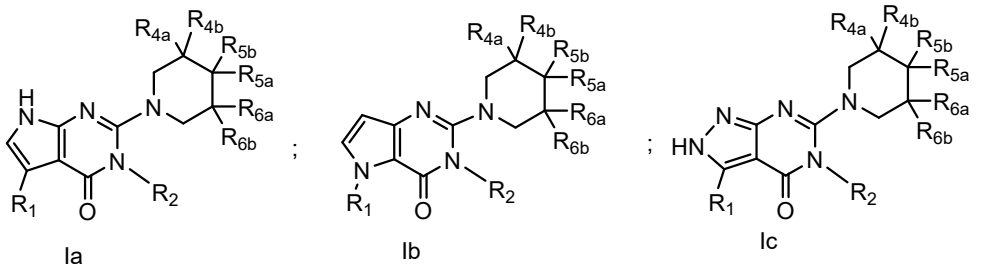


y

en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> y hidroxilo-metilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y

R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If y Ig:



en que:

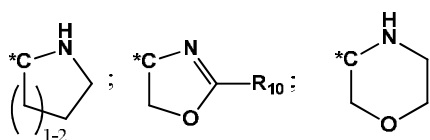
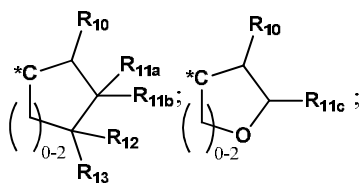
R<sub>1</sub> se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobencofurano o piridinilo; en las que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en las que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en las que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;

R<sub>2</sub> se selecciona de H y CH<sub>3</sub>;

R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH;

R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo;

R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:



y

5

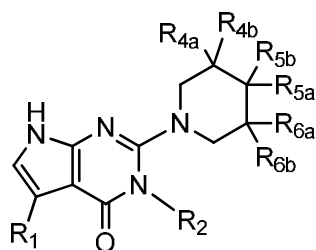
en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroxilo-metilo;  $R_{11b}$  se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroxilo-metilo;  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  halosustituido y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo  $C_{1-2}$ ; y

10

$R_{6a}$  y  $R_{6b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que  $R_{6a}$  y  $R_{6b}$  no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula la:



la

en que:

20

$R_1$  es fenilo sustituido con 1 a 3 grupos  $R_4$ ; en la que cada grupo  $R_4$  se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo  $C_{1-4}$ ), -N(alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, -NH(alquil  $C_{0-1}$ -cicloalquilo  $C_{3-5}$ ), morfolino, pirrolidinilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  y alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de  $R_4$  puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;

25

$R_2$  se selecciona de H y  $CH_3$ ;

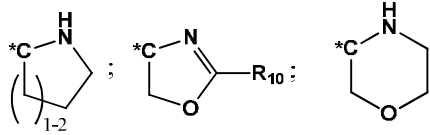
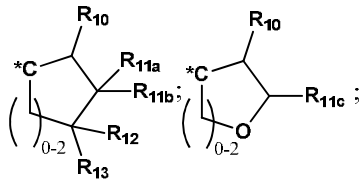
$R_{4a}$  y  $R_{4b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos OH;

30

$R_{5a}$  se selecciona de amino y aminometilo;

$R_{5b}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , metoxi-carbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  hidroxisustituido, alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido de  $R_{5b}$  está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , forman un grupo seleccionado de:

35

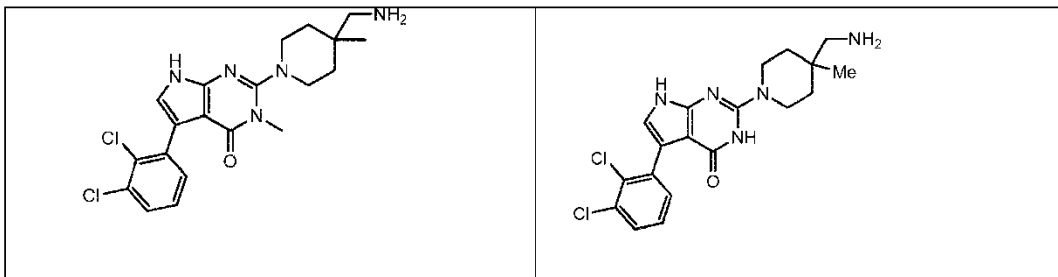


y

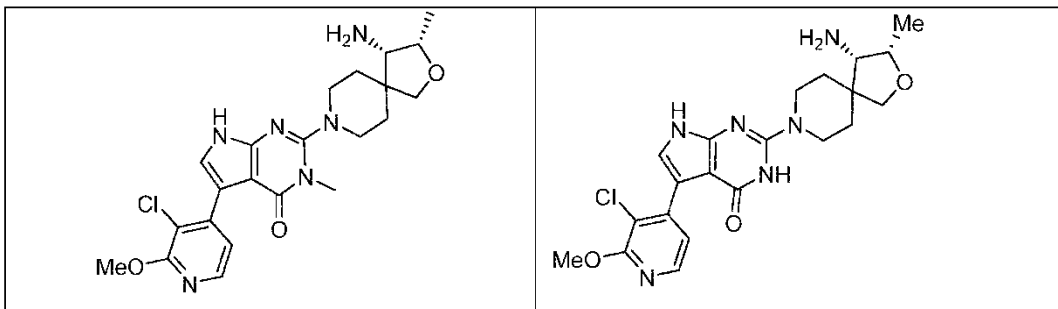
5 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilo-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y

10 R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

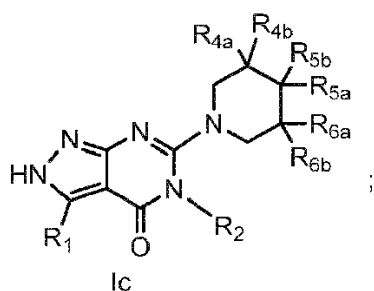
4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



15

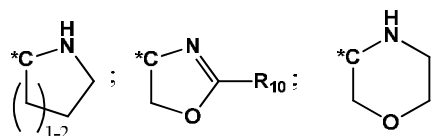
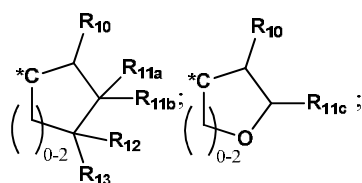


20 5. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula Ic:



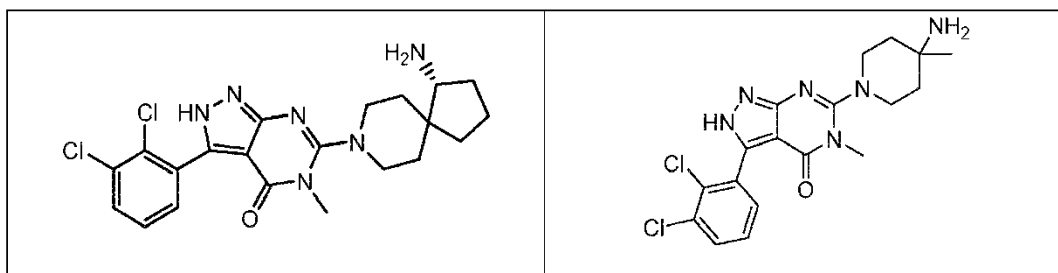
en que:

- 5 R<sub>1</sub> se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano o piridinilo; en la que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;
- 10 R<sub>2</sub> se selecciona de H y CH<sub>3</sub>;
- R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH;
- 15 R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo;
- R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:
- 20

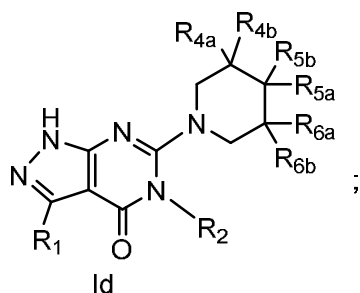


y

- 25 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilometilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxilometilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y
- 30 R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:
- 35



7. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula Id:



5

en que:

10  $R_1$  se selecciona de fenilo, 2,3-dihidrobencofurano o piridinilo; en la que dicho fenilo o piridinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos  $R_4$ ; en la que cada grupo  $R_4$  se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo  $C_{1-4}$ ), -N(alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, -NH(alquil  $C_{0-1}$ -cicloalquilo  $C_{3-5}$ ), morfolino, pirrolidinilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  y alquilo  $C_{1-3}$  halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de  $R_4$  puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo;

15

$R_2$  se selecciona de H y  $CH_3$ ;

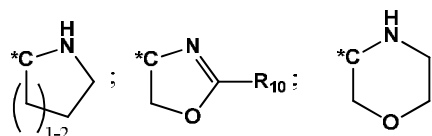
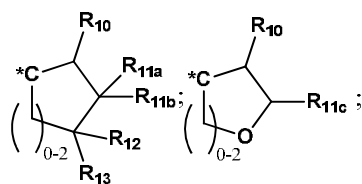
$R_{4a}$  y  $R_{4b}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos OH;

20

$R_{5a}$  se selecciona de amino y aminometilo;

$R_{5b}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , metoxi-carbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  hidroxisustituido, alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-3}$  alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido de  $R_{5b}$  está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ , forman un grupo seleccionado de:

25



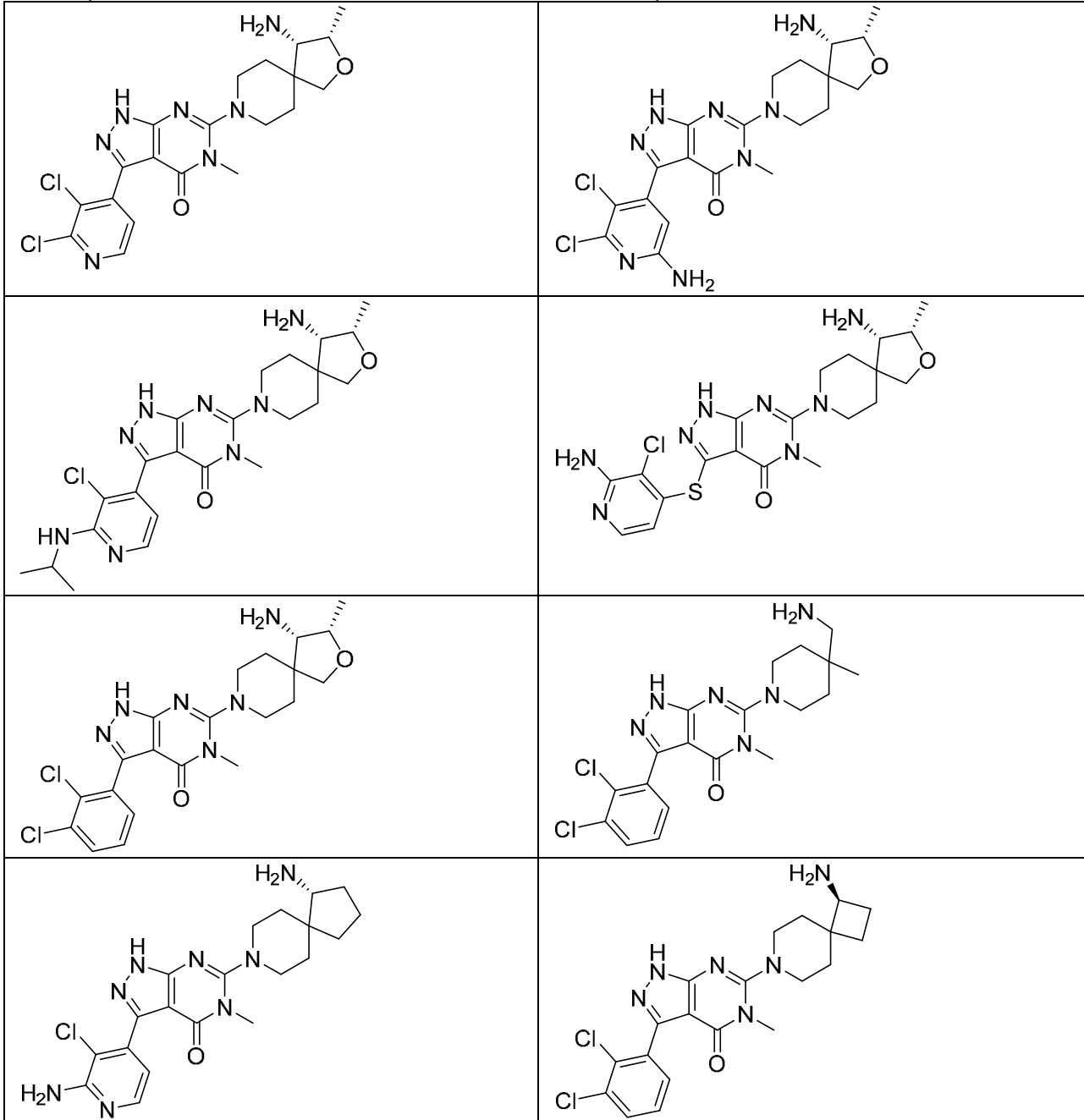
y

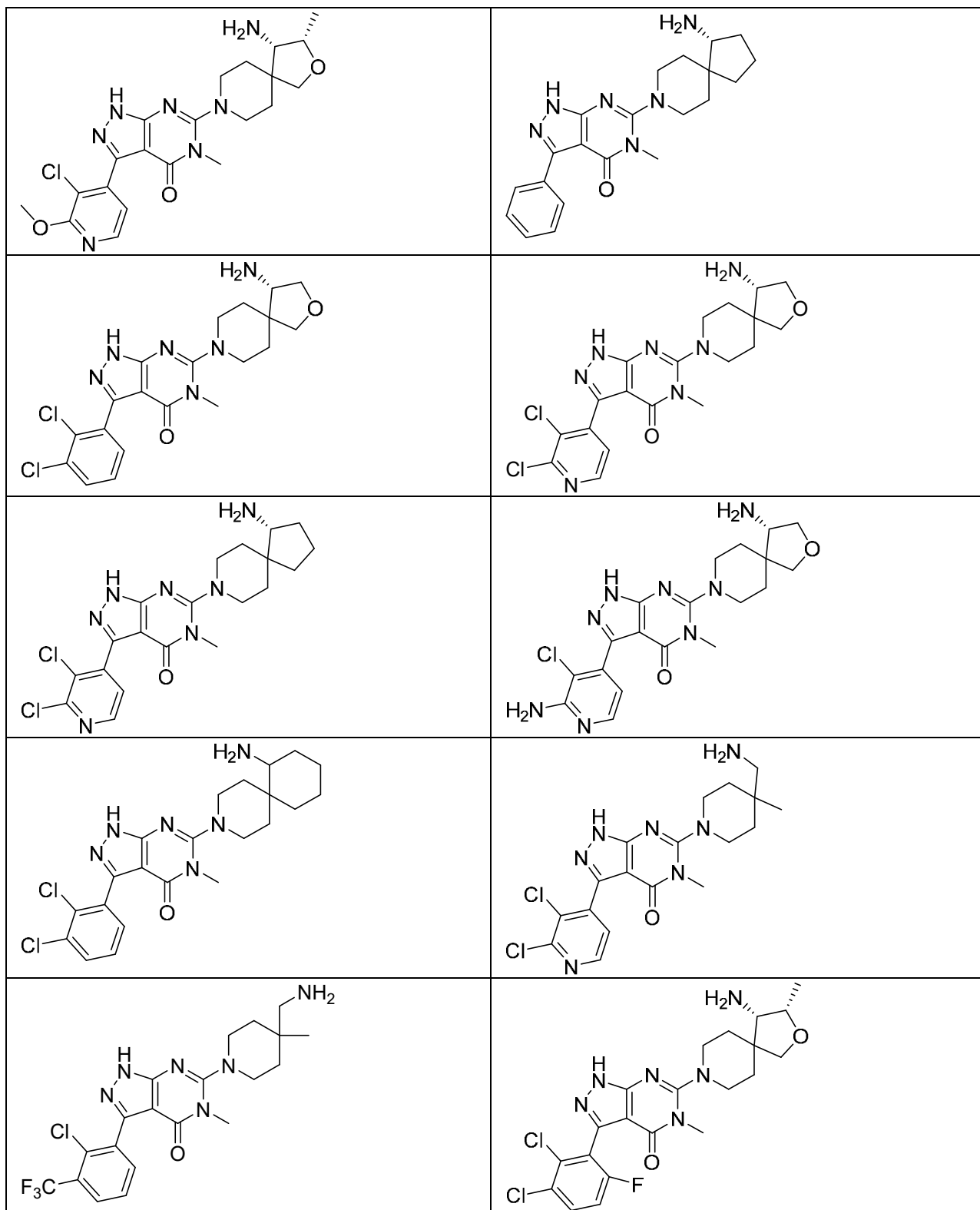
30 en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$ ;  $R_{10}$  es amino;  $R_{11a}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo  $C_{1-2}$  e hidroxilo-metilo;  $R_{11b}$  se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno;  $R_{11c}$  se selecciona de

hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxi-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y

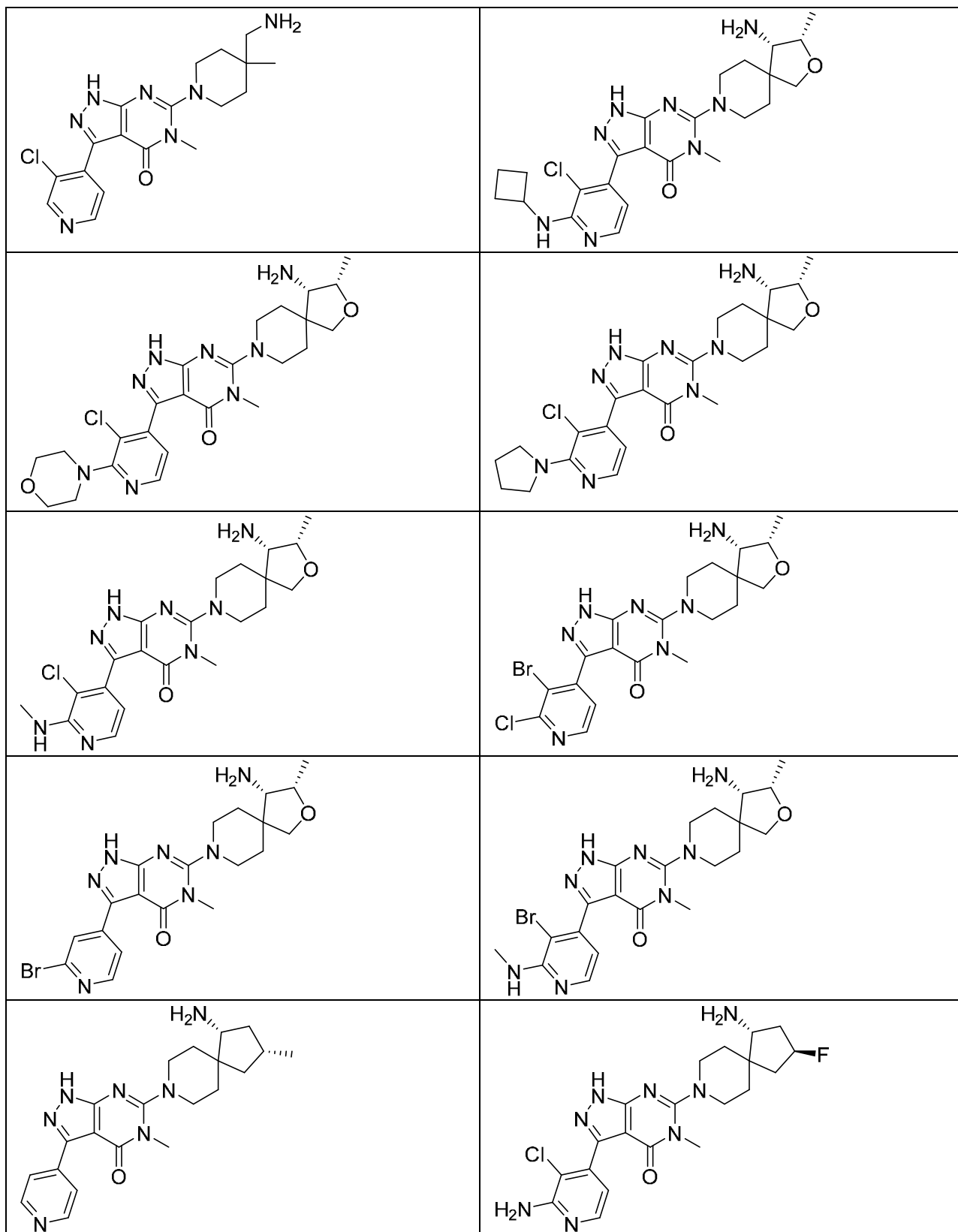
5 R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

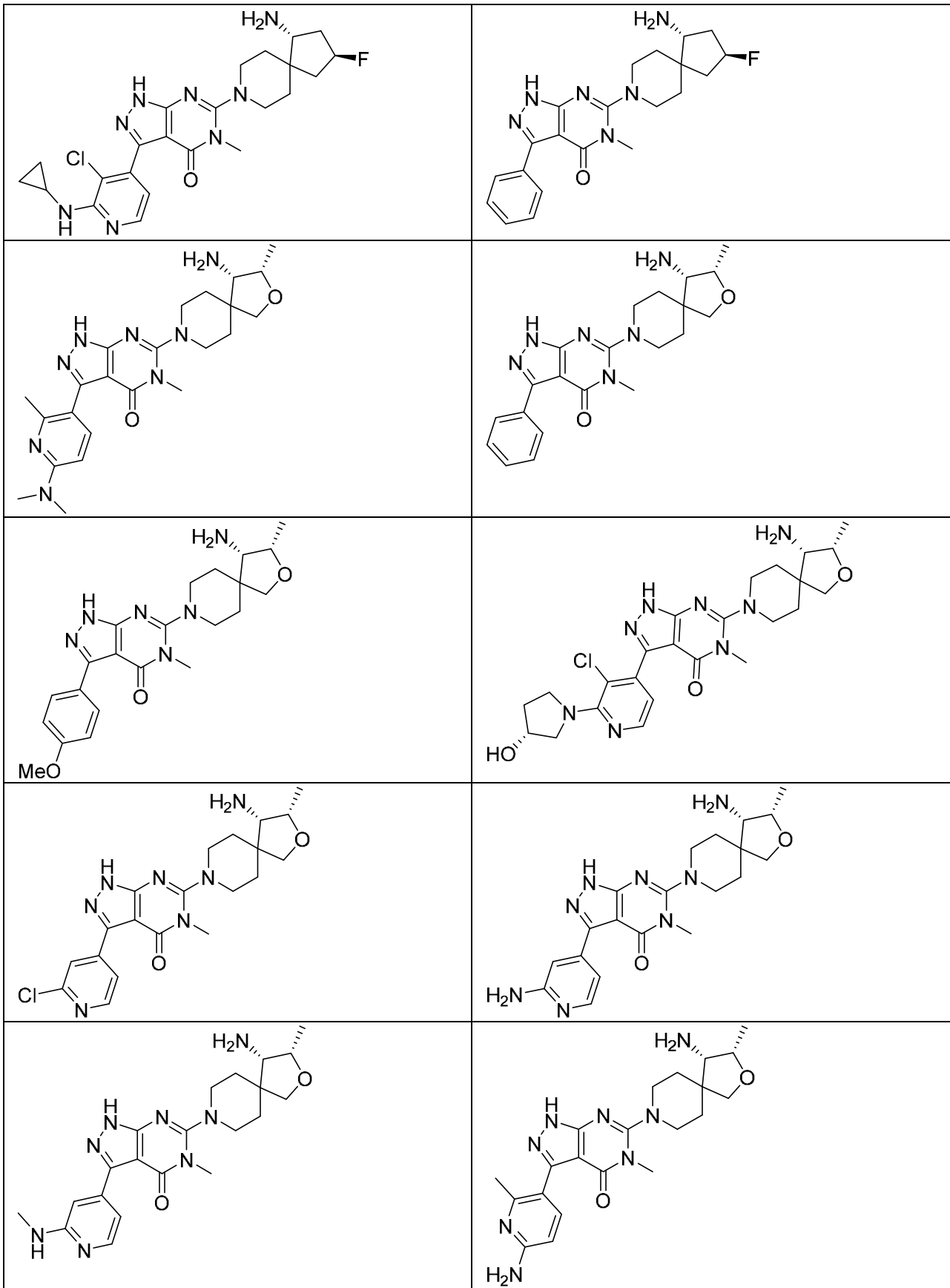
8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

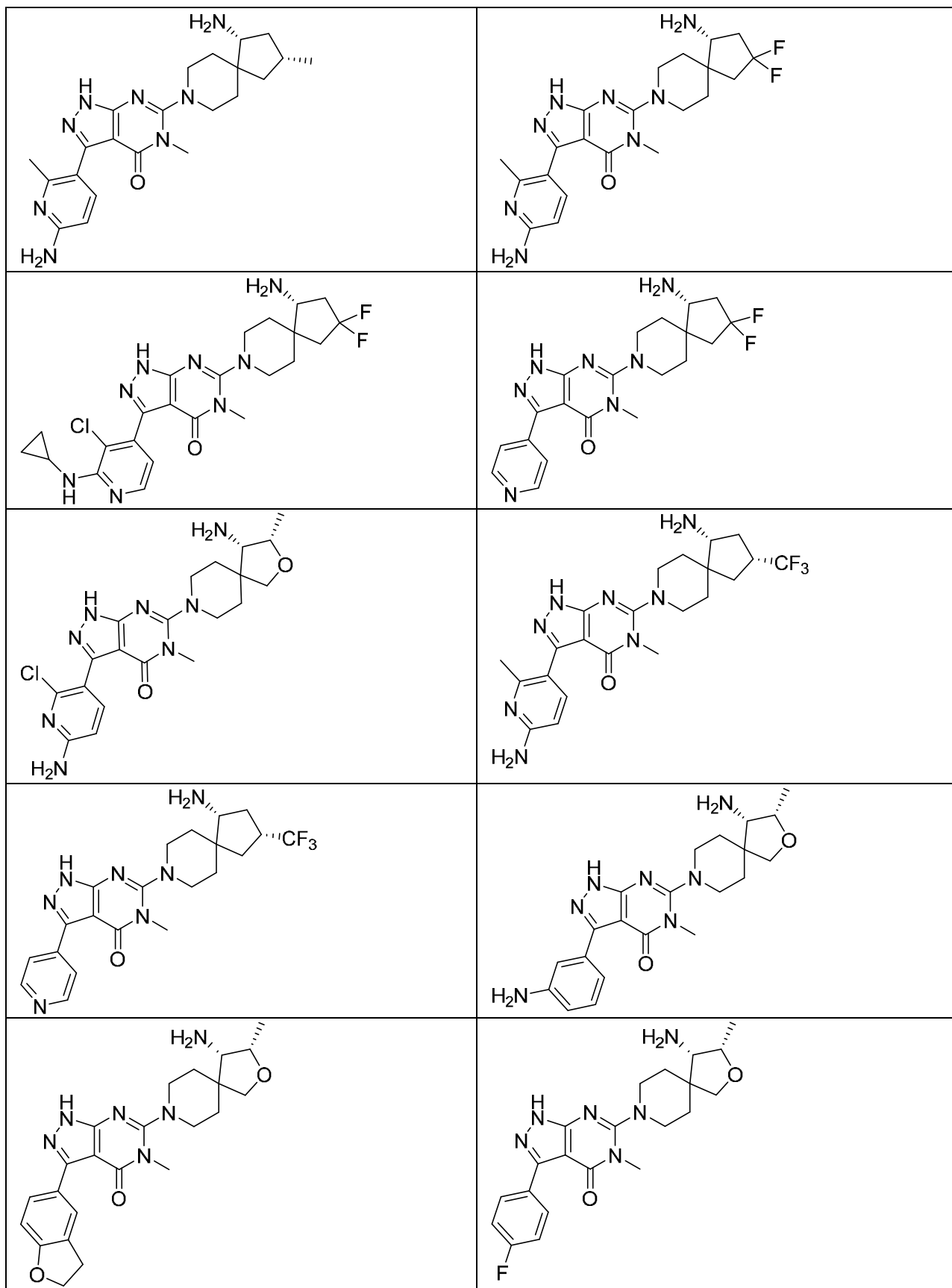


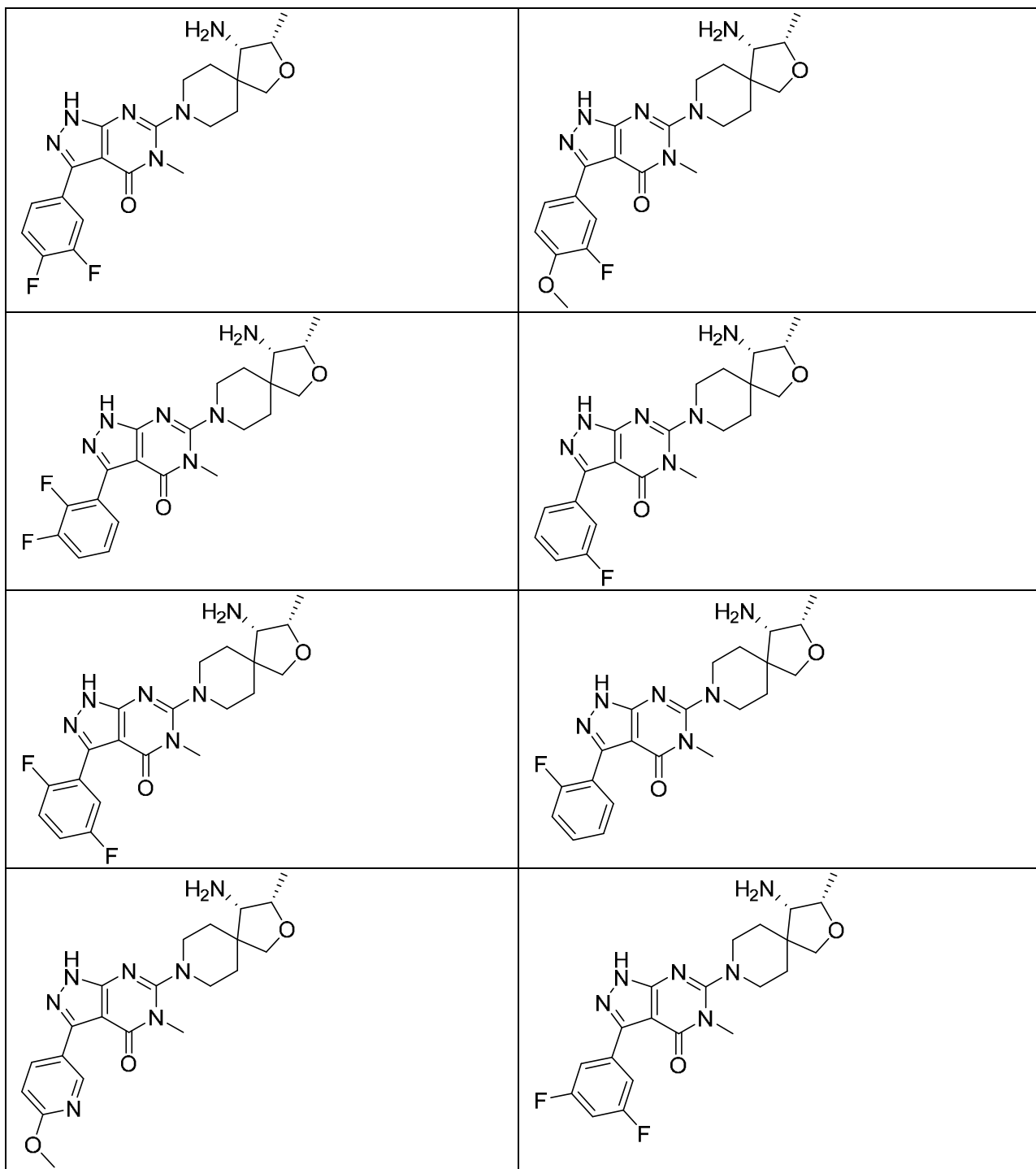


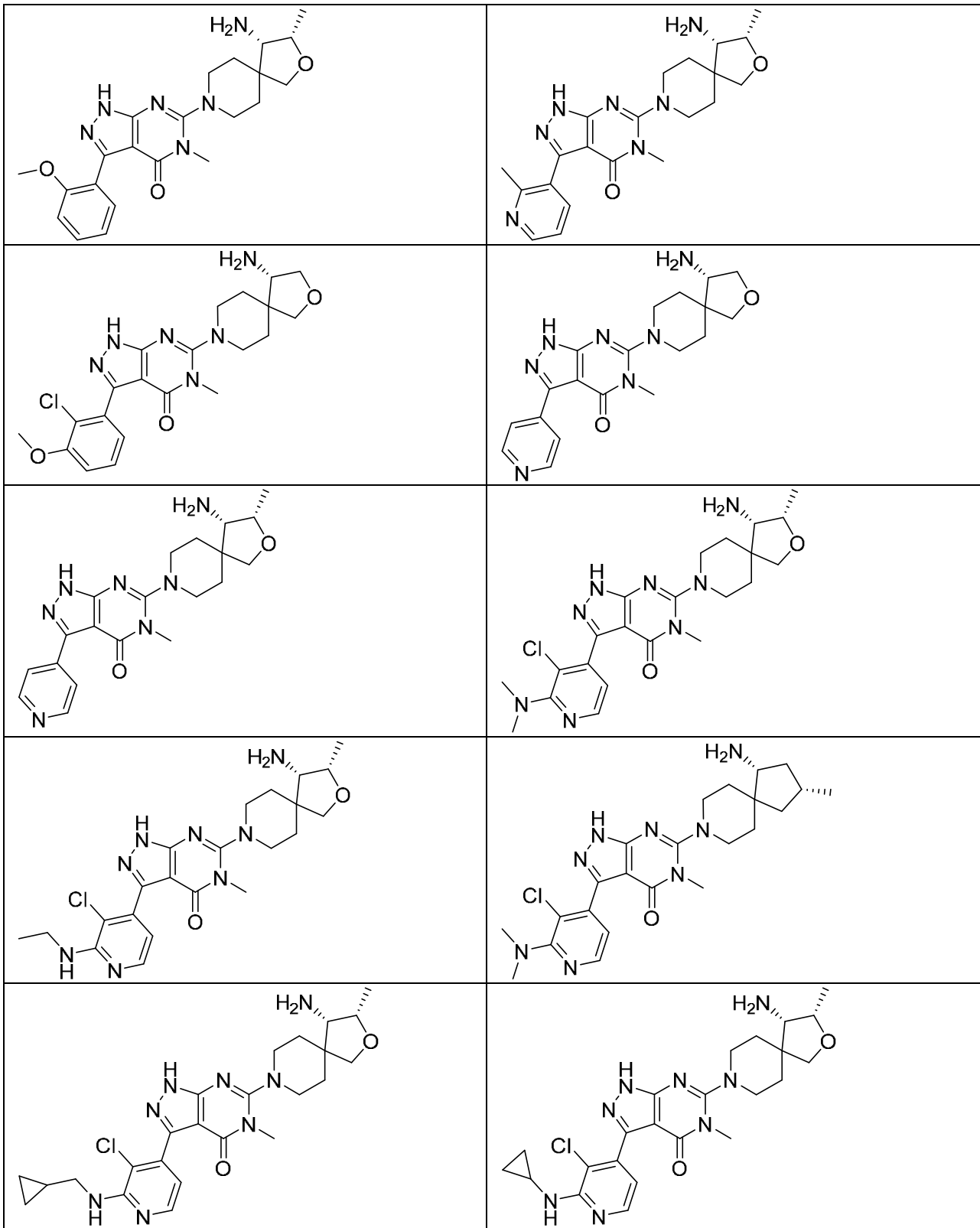


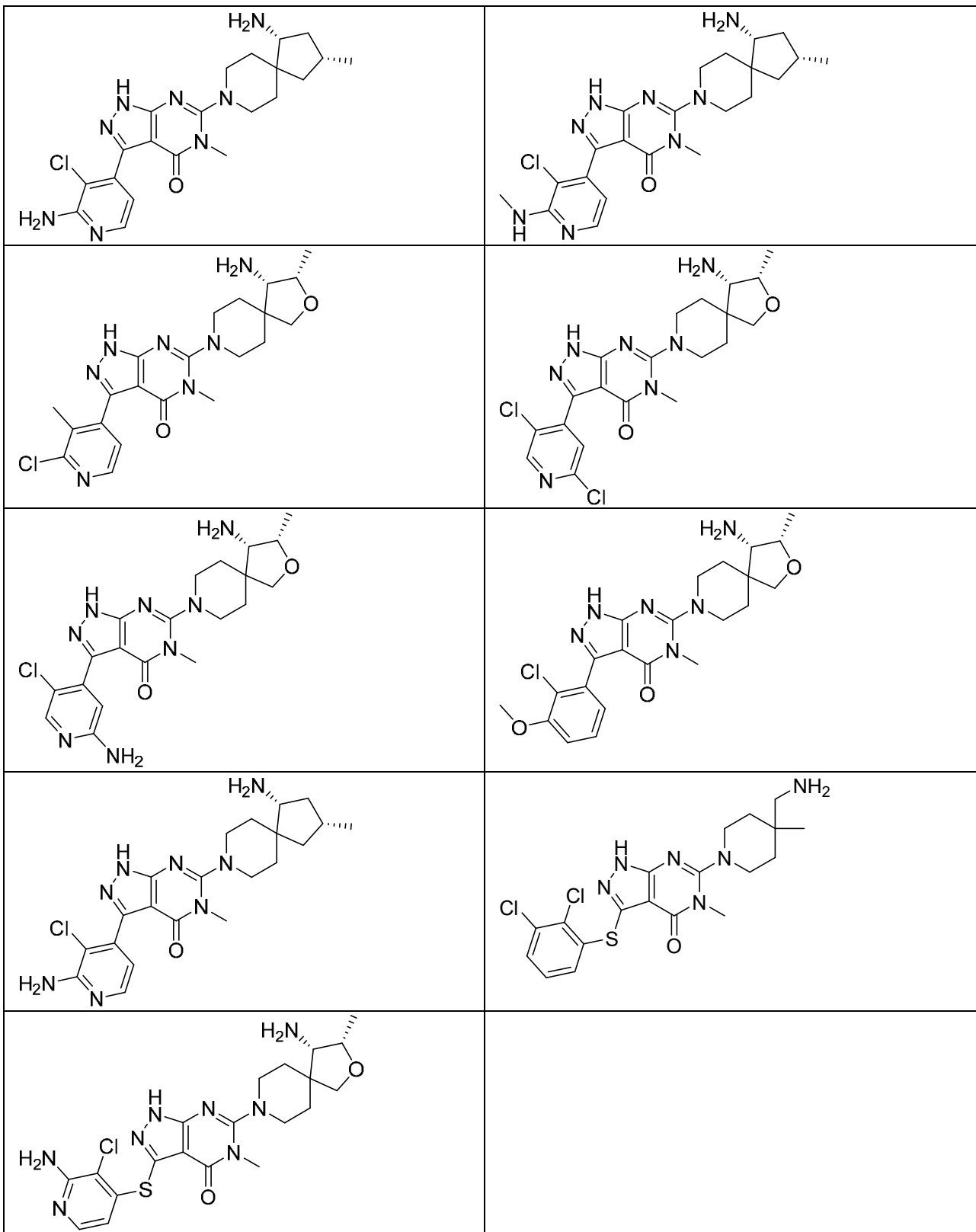




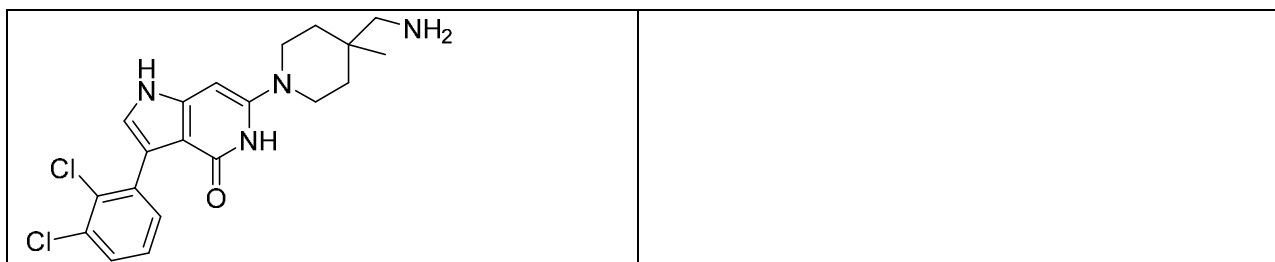




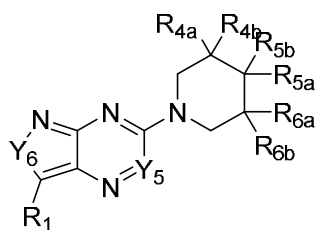




9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la fórmula II:



II

5

en que:

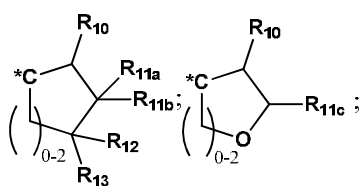
Y<sub>5</sub> se selecciona de N y CH;

10

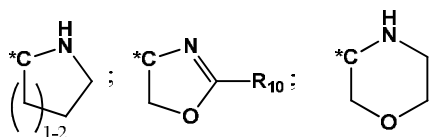
Y<sub>6</sub> se selecciona de CH<sub>2</sub> y NH;

R<sub>1</sub> se selecciona de R<sub>1a</sub> y -SR<sub>1a</sub>; en la que R<sub>1a</sub> se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina, 2,3-dihidrobenzofurano y pirimidina; en la que dicho fenilo, piridinilo, pirazina, piridazina o pirimidina está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>4</sub>; en la que cada grupo R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de halo, amino, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>), morfolino, pirrolidinilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido; en la que dicho pirrolidinilo de R<sub>4</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con hidroxilo; R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos OH; R<sub>5a</sub> se selecciona de amino y aminometilo; R<sub>5b</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, metoxi-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> hidroxisustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido de R<sub>5b</sub> está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; o R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>, forman un grupo seleccionado de:

20



25



y

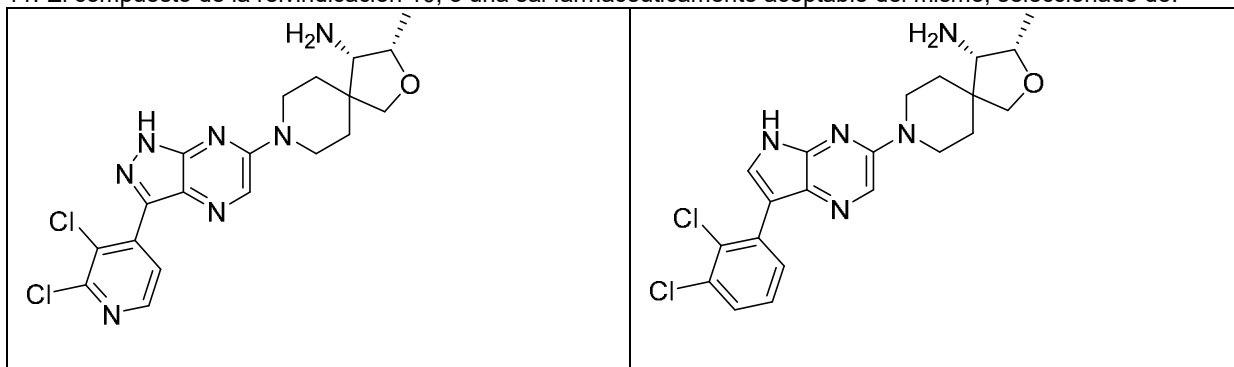
en los que \*C representa el átomo de carbono al que están unidos R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub>; R<sub>10</sub> es amino; R<sub>11a</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroximetilo; R<sub>11b</sub> se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; R<sub>11c</sub> se selecciona de

30

hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> e hidroxi-metilo; R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> halosustituido y alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-2</sub>; y

5 R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi y fluoro; con la condición de que R<sub>6a</sub> y R<sub>6b</sub> no pueden ser ambos OH.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

20 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome de Noonan, síndrome Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer pulmonar, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, linfoma de células grandes anaplásico y glioblastoma.

25 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes.