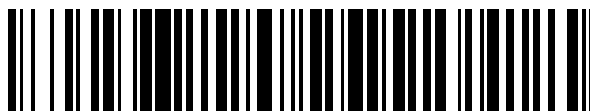


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 160**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/US2016/025345**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16161160**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16774232 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3277690**

54 Título: **Compuestos espirocíclicos**

30 Prioridad:

03.04.2015 US 201562142946 P

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

20.10.2020

73 Titular/es:

**RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (100.0%)
10835 Road to the Cure, Suite 205
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, PETER QINHUA;
KAHRAMAN, MEHMET;
SLEE, DEBORAH, HELEN;
BUNKER, KEVIN, DUANE;
HOPKINS, CHAD, DANIEL;
PINCHMAN, JOSEPH, ROBERT;
ABRAHAM, SUNNY;
SIT, RAKESH, KUMAR y
SEVERANCE, DANIEL, LEE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 788 160 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 espirocíclicos

5 **Antecedentes**

Campo

10 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más especialmente, en la presente descripción se describen compuestos espirocíclicos, junto con composiciones farmacéuticas, y métodos para su síntesis. Se describe también en la presente descripción el uso de dichos compuestos espirocíclicos y composiciones farmacéuticas para mejorar y/o tratar un cáncer.

15 Descripción

La ruta de RAS/MAPK se activa en respuesta a la unión del factor de crecimiento y regula el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular en diversos tipos de células. La activación de esta ruta se produce a través de una cascada de eventos de fosforilación de proteínas que culmina en la fosforilación y la activación de ERK (ERK1 y/o ERK2). La ERK se encuentra aguas abajo de la RAS de GTPasa pequeña y las proteínas quinasas RAF y MEK en la ruta de RAS/MAPK. Tras su activación por RAS, la RAF fosforila MEK, que a su vez fosforila ERK. La ERK activada fosforila otros sustratos que rigen la salida transcripcional de células.

Resumen

25 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto que incluye un resto biciclo[1.1.1]pentilo.

30 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar y/o tratar un cáncer.

40 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento o un tumor maligno, donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en la presente descripción.

45 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en la presente descripción.

50 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la actividad de ERK1 y/o ERK2.

55 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en la presente descripción que puede incluir la inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2 utilizando una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o dicha composición farmacéutica. Otras realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o de una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en la presente descripción mediante inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2.

Descripción detallada

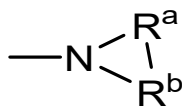
La inhibición de ERK puede tener efectos terapéuticos en el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Se ha demostrado que la ruta de RAS/MAPK/ERK puede ser aberrantemente activada en determinados tumores mediante activación de mutaciones en RAS y BRAF, y esta activación ha estado relacionada con el crecimiento y comportamiento patológico de determinadas células cancerosas. Se ha observado la activación constitutiva de esta ruta en cánceres humanos y se ha asociado con altos índices de proliferación de células cancerosas. Las células tumorales que albergan ya sea las mutaciones BRAF o RAS son, generalmente, dependientes de la actividad de las proteínas alteradas para el crecimiento y la supervivencia, un fenómeno descrito como “adicción oncogénica”. Se han indicado mutaciones de activación de RAS en ~30 % de todos los cánceres, con algunos, tales como el cáncer de colon y pancreático, que tienen tasas de mutación de ~90 % y ~50 %, respectivamente. Se han identificado mutaciones de RAS en ~15 % de los melanomas y ~30 % de NSCLC (cánceres de pulmón de células no pequeñas). Las mutaciones somáticas de BRAF se han identificado en 50-70 % de los melanomas malignos, donde todas las mutaciones están dentro del dominio de quinasa y una sustitución individual (V600E) representa el 80 % de mutaciones. También se ha documentado la activación de mutaciones BRAF en una variedad de cánceres humanos, incluidos cáncer colorrectal (~10 %), NSCLC (2-3 %) y cáncer de tiroides (~36 %). La alta frecuencia de mutaciones hace que abordar esta ruta sea una estrategia para la terapia del cáncer. En consecuencia, existe una gran necesidad médica no satisfecha de terapias mejoradas en estas enfermedades, especialmente en situación avanzada y resistente.

En la presente descripción se proporcionan compuestos que pueden inhibir la actividad quinasa de ERK1 y/o la actividad quinasa de ERK2. Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden inhibir la fosforilación de ERK1 y ERK2 y, por lo tanto, pueden ser inhibidores de ERK (por ejemplo, inhibidores de ERK1 y/o inhibidores de ERK2). Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden inhibir eficazmente la señalización de MAPK a través de un mecanismo doble, inhibiendo tanto la fosforilación como la activación de ERK por MEK, además de inhibir la fosforilación de ERK de RSK. Como inhibidores de ERK, los compuestos descritos en la presente descripción pueden utilizarse para mejorar y/o tratar diferentes cánceres, tales como cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, leucemia mieloide, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma de epidermis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de ovario, tumores cerebrales, cáncer de origen mesenquimal, sarcoma, tetracarcinoma, neuroblastoma, carcinoma de riñón, hepatoma, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y carcinoma de tiroides anaplásico.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el significado comúnmente entendido por el experto en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente descripción, los de esta sección prevalecerán salvo que se indique lo contrario.

Como se usa en la presente descripción, cualquier grupo “R” tal como, sin limitarse a, R¹, R^{1a1}, R^{1a2}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ, R^{3j}, R^{3k}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R⁵ⁱ, R^{5j}, R^{5k}, R^{5l} y R^b representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede ser sustituido o no sustituido. Si dos grupos “R” se describen como “tomados juntos” los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitarse a, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b están “en conjunto” significa que están covalentemente unidos entre sí formando un anillo:



Además, si se describen dos grupos “R” como “tomados juntos” con el(los) átomo(s) al cual(los cuales) están unidos formando un anillo como una alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o sustituyentes definidos anteriormente.

Siempre que un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, ese grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Del mismo modo, cuando un grupo se describe como “no sustituido o sustituido” si está sustituido, el(los) sustituyente(s) puede seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede estar sustituido con uno o más grupos individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxilalquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C carboxilo, O carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, radicales nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en la presente descripción, “C_a a C_b” en los que “a” y “b” son números enteros se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alqueno o alquino o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heteroalíclico. Es decir, el alquilo, alqueno, alquino, anillo(s) del cicloalquilo, anillo(s) del cicloalqueno, anillo(s) del arilo, anillo(s) del heteroarilo o anillo(s) del heteroalíclico pueden contener de “a” a “b”, ambos inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo “alquilo C₁ a C₄” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se designan ni “a” ni “b” con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heteroalíclico, se debe asumir el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente descripción, “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado totalmente saturado (sin enlaces dobles ni triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente descripción, un intervalo numérico tal como “de 1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej. “de 1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre el caso en que con el término “alquilo” no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo podría ser también un alquilo inferior que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede designar como “alquilo C₁-C₄” o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, “alquilo C₁-C₄” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquílica, es decir, la cadena alquílica se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alqueno” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alqueno puede ser no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alquino” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más enlaces triples. Los ejemplos de alquinos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquino puede ser no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos en forma fusionada, con puente o espiro. Como se usa en la presente descripción, el término “fusionado” se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquilo con puente” se refiere a compuestos donde el cicloalquilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Como se usa en la presente descripción, el término “espiro” se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están ligados por un puente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el(los) anillo(s), de 3 a 20 átomos en el(los) anillo(s), de 3 a 10 átomos en el(los) anillo(s), de 3 a 8 átomos en el(los) anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el(los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido. Los grupos monocicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo fusionados decahidronaftaleno, dodecahidro-1H-fenalenilo y tetradecahidroantraceno; son ejemplos de grupos cicloalquilo con puente biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]heptano, adamantanilo, y norbornanilo; y los ejemplos de grupos espirocicloalquilo incluyen espiro[3.3]heptano y espiro[4.5]decano.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalqueno” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o multicíclico que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema electrónico pi totalmente deslocalizado en todos los anillos (de cualquier otra manera, el grupo sería “arilo”, como se define en la presente descripción). Los grupos cicloalqueno pueden contener de 3 a 10 átomos en el(los) anillo(s) o de 3 a 8 átomos en el(los) anillo(s). Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden conectarse entre sí de manera fundida. Un grupo cicloalqueno puede ser no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo carbono) (incluidos sistemas anulares fundidos donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heteroarilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillos con sistema de electrones pi totalmente deslocalizados) que contiene(n) uno, dos, tres o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, incluidos, aunque no de forma limitativa, nitrógeno, oxígeno y azufre. La cantidad de átomos en el(los) anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el(los) anillo(s), de 5 a 10 átomos en el(los) anillo(s) o de 5 a 6 átomos en el(los) anillo(s). Además, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos fundidos

donde dos anillos, tal como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, los descritos en la presente descripción y los siguientes: furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalacina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heterociclilo” o “heteroalícicilo” se refiere a sistema de anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema anular. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no haya ningún sistema de electrones pi totalmente deslocalizados por todos los anillos. El(los) heteroátomo(s) es un elemento distinto del carbono incluidos, aunque no de forma limitativa, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, además, una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí en una forma fundida o en espiro, como se describe en la presente descripción con respecto a “cicloalquilo”. De forma adicional, todos los nitrógenos en un heterociclilo pueden estar cuaternizados. Los grupos heterociclilo o heteroalícicilos pueden ser no sustituidos o sustituidos. Los ejemplos de tales grupos “heterociclilo” o “heteroalícicilo” incluyen, aunque no de forma limitativa, los descritos en la presente invención y los siguientes: 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 1,2,3-oxadiazol-5(2H)-ona, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 1,3-tiazinano, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, *N*-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolinsulfona, y sus análogos benzo-fusionados (p. ej. benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina, y 3,4-metilendioxifenilo).

Como se usa en la presente descripción, “aralquilo” y “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo y arilo inferior de un aralquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

Como se usa en la presente descripción, “heteroaralquilo” y “heteroaril(alquilo)” se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo de heteroaralquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos benzofusionados.

Un “heteroalícicil(alquilo)” y “heterocicil(alquilo)” se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíciclico conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterociclilo de un heteroalícicil(alquilo) pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo), z 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Los “grupos alquileo inferiores” son grupos colgantes -CH₂- de cadena lineal que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-). Un grupo alquileo inferior se puede sustituir por sustitución de uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquileo inferior con un sustituyente(s) indicado(s) bajo la definición de “sustituido”.

Como se usa en la presente descripción, “alcoxi” se refiere a la fórmula -OR, donde R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo) se define en la presente descripción. Una lista no limitativa de alcoxis es metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletiloxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “acilo” se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoílo y acrilo. Un acilo puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “acilalquilo” se refiere a un acilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen aril-C(=O)-(CH₂)_n- y heteroaril-C(=O)-(CH₂)_n-, donde n es un número entero en el intervalo de 1 a 6.

Como se usa en la presente descripción, “alcoخالquilo” se refiere a un grupo alcoxi conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen alquil $C_{1-4}-O-(CH_2)_n-$, donde n es un entero en el intervalo de 1 a 6.

5 Como se usa en la presente descripción, “aminoalquilo” se refiere a un grupo amino opcionalmente sustituido conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen $H_2N(CH_2)_n-$, donde n es un entero en el intervalo de 1 a 6.

10 Como se usa en la presente descripción, “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede ser sustituido o no sustituido.

15 Como se usa en la presente descripción, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Tales grupos incluyen, aunque no de forma limitativa, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluoroalquilo, clorodifluoroalquilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede ser sustituido o no sustituido.

20 Como se usa en la presente descripción, “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Tales grupos incluyen, aunque no de forma limitativa, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cloro-fluoroalquilo, cloro-difluoroalcoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede ser sustituido o no sustituido.

25 Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un sulfenilo puede ser sustituido o no sustituido.

30 Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el que R puede ser el mismo que se define con relación al sulfenilo. Un sulfonilo puede ser sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “ SO_2R ” en el que R puede ser el mismo que se define con relación al sulfenilo. Un sulfonilo puede ser sustituido o no sustituido.

35 Un grupo “O-carboxilo” se refiere a un grupo “ $RC(=O)O-$ ” en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), según se define en la presente memoria. Un O-carboxilo puede ser sustituido o no sustituido.

40 Los términos “éster” y “C-carboxilo” se refieren a un grupo “ $-C(=O)OR$ ” en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxilo. Un éster y C-carboxilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “ $-C(=S)R$ ” en el cual R puede ser el mismo que se define con respecto al O-carboxilo. Un tiocarbonilo puede ser sustituido o no sustituido.

45 Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “ X_3CSO_2- ” donde cada X es un halógeno.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “ $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ ” donde cada X es un halógeno, y R_A hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo).

50 El término “amino” como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo $-NH_2$.

Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxilo” se refiere a un grupo $-OH$.

55 Un grupo “ciano” se refiere a un grupo “ $-CN$ ”.

El término “azido” como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo $-N_3$.

Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo “ $-NCO$ ”.

60 Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo “ $-CNS$ ”.

Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo “ $-NCS$ ”.

65 Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo $C=O$.

- 5 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede ser sustituido o no sustituido.
- 10 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede ser sustituido o no sustituido.
- 15 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-carbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 20 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 25 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 30 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 35 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un C-amido puede ser sustituido o no sustituido.
- 40 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ " en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-amido puede ser sustituido o no sustituido.
- 45 Un grupo "urea" se refiere a un grupo " $\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_A\text{R}_B$ " en el que R puede ser hidrógeno o un alquilo, y R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una urea puede ser sustituida o no sustituida.
- 50 Un grupo "oxima" se refiere a " $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}_A$ " en el que R_A puede ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una oxima puede ser sustituida o no sustituida.
- 55 Una "acilhidrazona" se refiere a un " $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}-\text{acil})-\text{R}_A$ " en el que la parte acilo tiene la estructura que se proporciona en la presente descripción para "acilo", y R_A puede ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una acilhidrazona puede ser sustituida o no sustituida.
- 60 Un "hidrazina" se refiere a " $-\text{NHN}\text{R}_A\text{R}_B$ " en la que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Una hidrazina puede ser sustituida o no sustituida.
- 65 La expresión "átomo de halógeno" o el término "halógeno" como se usa en la presente descripción, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la tabla periódica de los elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.
- Como se usa en la presente descripción, " " indica un enlace simple o doble, salvo que se indique lo contrario.
- Cuando los números de sustituyentes no se especifican (por ejemplo, haloalquilo), puede haber presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos. Como otro ejemplo, "alcoxfenilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ " puede incluir uno o más de los grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

Como se usa en la presente descripción, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, salvo que se indique lo contrario, según su uso común, abreviaturas reconocidas, o la Comisión IUPAC-IUB de Nomenclatura Bioquímica (ver, *Biochem.* 11:942-944 (1972)).

5 Las expresiones “grupo protector” y “grupos protectores”, como se usan en la presente descripción se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas no deseadas. Se describen ejemplos de restos de grupo protector en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973. El resto de grupo protector puede seleccionarse de tal manera que sean estables a determinadas condiciones de reacción y que se eliminen fácilmente en una etapa adecuada usando la metodología conocida en la técnica. Una lista no limitativa de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxycarbonilos (p. ej., t-butoxicarbonil(BOC), acetilo, o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxycarbonilos (p. ej., benziloxycarbonilo); éter metílico sustituido (p. ej., metoximetil éter); éter etílico sustituido; un éter bencilico sustituido; tetrahidropiraniil éter; sillios (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-iso-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (p. ej., éster benzoato); carbonatos (p. ej., metoximetilcarbonato); sulfonatos (p. ej., tosilato o mesilato); cetal acíclico (p. ej., dimetilacetil); cetales cíclicos (p. ej., 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, y los descritos en la presente descripción); acetal acíclico; acetal cíclico (p. ej., los descritos en la presente descripción); hemiacetal acíclico; ditiocetales cíclicos (p. ej., 1,3-ditiano o 1,3-ditilano); ortoésteres (p. ej., los descritos en la presente descripción) y grupos triarilmetilo (p. ej., tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4-trimetoxitritilo (TMTTr); y los descritos en la presente descripción).

La expresión “grupo saliente” como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier átomo o resto que sea capaz de ser desplazado por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas realizaciones, “grupo saliente” se refiere al átomo o resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleofílica. En algunas realizaciones, los “grupos salientes” son átomos o restos cualquiera que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, tosilatos, mesiatos, trifluoroacetatos y halógenos (por ejemplo, I, Br, y Cl). Características y ejemplos no limitativos de grupos salientes pueden encontrarse, por ejemplo, en *Organic Chemistry*, 2ª ed., Francis Carey (1992), pág. 328-331; *Introduction to Organic Chemistry*, 2ª ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), pág. 169-171; y *Organic Chemistry*, 5ª ed., John McMurry (2000), pág. 398 y 408.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no provoca una irritación significativa en un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalensulfónico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris (hidroximetil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

45 Los términos y frases utilizados en esta solicitud y variaciones de esta, especialmente en las reivindicaciones anexas, salvo que se indique lo contrario de forma expresa, deben interpretarse como intervalos abiertos, no cerrados. Como ejemplos de los anteriores, el término “incluido” debe interpretarse con el significado de “que incluye, pero no se limita a”, “que incluye, aunque no de forma limitativa”, o similares; la expresión “que comprende”, como se usa en la presente descripción, es sinónimo de “incluido”, “que contiene”, o “caracterizado por” y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas de método adicionales no indicados; la expresión “que tiene” debe interpretarse como “que tiene al menos”; el término “incluye” debe interpretarse como “incluye, aunque no de forma limitativa”; el término “ejemplo” se utiliza para proporcionar casos ilustrativos del elemento que se describe, no una lista exhaustiva o limitativa de los mismos; y el uso de términos como “preferiblemente”, “preferido”, “deseado”, o “deseable”, y palabras de significado similar no deben entenderse como sugiriendo que determinadas características son críticas, esenciales, o incluso importantes para la estructura o el funcionamiento, sino más bien como meramente se prevea para resaltar características alternativas o adicionales que es posible utilizar o no utilizar en una determinada realización. Además, la expresión “que comprende” debe interpretarse como sinónimos de las expresiones “que tiene al menos” o “que incluye al menos”. Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, la expresión “que comprende” significa que el proceso incluye al menos las etapas mencionadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, la expresión “que comprende” significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Del mismo modo, un grupo de elementos ligados con la conjunción “y” no deben entenderse como requerimiento de que cada uno de esos elementos esté presente en el agrupamiento, sino que debe entenderse como “y/o”, salvo que se indique lo contrario de forma expresa. De forma similar, un grupo de elementos ligados con la conjunción “o” no debería entenderse como requerimiento de mutua exclusividad entre ese grupo, sino que debe entenderse como “y/o”, salvo que se indique lo contrario de forma expresa.

Con respecto al uso de prácticamente cualquier término plural y/o singular en la presente descripción, los expertos en la técnica pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural, como sea apropiado al contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural se pueden indicar expresamente en la presente descripción para mayor claridad. El artículo indefinido “un”, “uno” o “una” no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede satisfacer las funciones de varios elementos mencionados en las reivindicaciones. El simple hecho de que determinadas medidas se enumeren en reivindicaciones dependientes diferentes entre sí no indica que no se pueda utilizar de forma ventajosa una combinación de estas medidas. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción que tenga uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no se indica expresamente, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos, o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción que tenga uno o más enlaces dobles que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser, independientemente, E o Z, o una mezcla de estos.

Asimismo, se entiende que en cualquier compuesto descrito está previsto que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Debe entenderse que cuando los compuestos descritos en la presente descripción tienen valencias sin llenar, entonces las valencias deben llenarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno 1 (protio) e hidrógeno 2 (deuterio).

Se entiende que los compuestos descritos en la presente descripción pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como el deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Cada elemento químico, como se representa en una estructura compuesta, puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura compuesta, un átomo de hidrógeno se puede describir explícitamente o entender como presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que puede estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno que incluye, aunque no de forma limitativa, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en la presente descripción a un compuesto abarca todas las formas isotópicas posibles, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

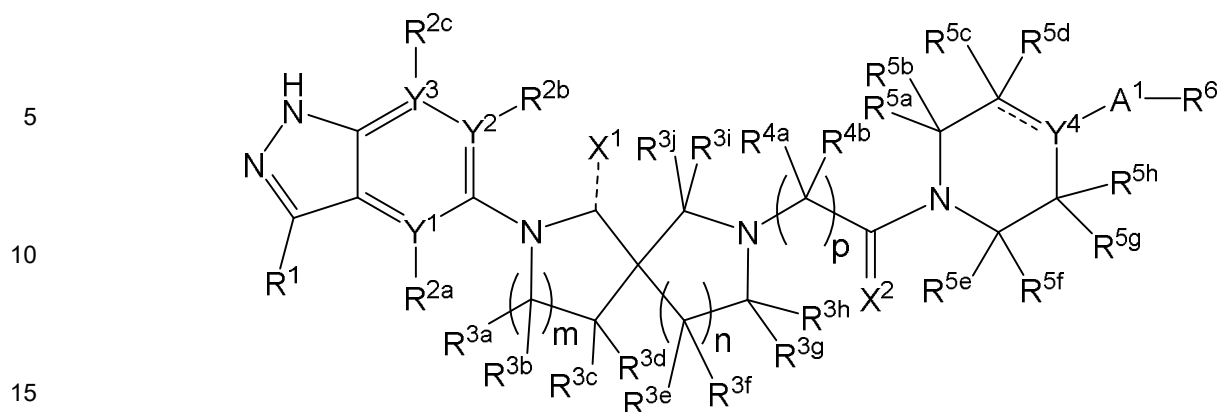
Se entiende que los métodos y combinaciones que se describen en la presente descripción incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de envasado de cristales de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente descripción existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente descripción existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para las finalidades de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que en las realizaciones está comprendido el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo.

Compuestos

Fórmula (I)

Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



20 donde: R¹ se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, un C-carboxilo opcionalmente sustituido, un N-amido opcionalmente sustituido, una urea opcionalmente sustituida, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido, un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido y -(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}, donde q puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, cada R^{1a1} y cada R^{1a2} pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R^{1b} puede seleccionarse de hidroxilo, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfenamido opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, una urea opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido; Y¹, Y² e Y³ pueden ser independientemente C (carbono) o N (nitrógeno), siempre que cuando Y¹ sea C (carbono), entonces R^{2a} se pueda seleccionar de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y¹ es N (nitrógeno), entonces R^{2a} está ausente, siempre que cuando Y² sea C (carbono), entonces R^{2b} pueda seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y² es N (nitrógeno), entonces R^{2b} está ausente, siempre que cuando Y³ sea C (carbono), entonces R^{2c} pueda seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y³ es N, entonces R^{2c} está ausente, cada R^{3a}, cada R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, cada R^{3e}, cada R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquil) hidroxil opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalcoxi opcionalmente sustituido, ciano, un N-amido opcionalmente sustituido, un C-carboxilo opcionalmente sustituido, una oxima opcionalmente sustituida, una acil hidrazona opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente sustituido, un sulfenilo opcionalmente sustituido, un sulfonilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido, un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido y -(CH₂)_r-R^{3k}, donde r puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y R^{3k} puede seleccionarse de halo, hidroxilo, ciano, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un sulfenilo opcionalmente sustituido y una hidrazina opcionalmente sustituida; cada R^{4a} y cada R^{4b} pueden ser independientemente hidrógeno, deuterio o un alquilo opcionalmente sustituido; R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente

25

30

35

40

45

50

55

60

65

sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o R^{5b} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicilo opcionalmente sustituido, y R^{5a} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o R^{5f} y R^{5g} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicilo opcionalmente sustituido, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o R^{5b} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicilo opcionalmente sustituido, y R^{5f} y R^{5g} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicilo opcionalmente sustituido y R^{5a} , R^{5e} , y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o R^{5b} y R^{5g} pueden conectarse a través de Y^5 , donde Y^5 es $(CR^{5i}R^{5j})_s$, donde s puede ser 1, 2 o 3, y cada R^{5i} y cada R^{5j} pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R^{5a} , R^{5c} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; R^{5c} y R^{5e} pueden conectarse a través de Y^6 , donde Y^6 puede ser $(CR^{5k}R^{5l})_t$, endonde t puede ser 1, 2 o 3, y cada R^{5k} y cada R^{5l} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; R^6 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocicilo opcionalmente sustituido; A^1 puede seleccionarse de un cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterocicilo opcionalmente sustituido; X^1 puede ser hidrógeno, O (oxígeno) o S (azufre), siempre que cuando X^1 sea hidrógeno, entonces ----- pueda ser un enlace sencillo, y cuando X^1 sea O (oxígeno) o S (azufre), entonces ----- pueda ser un doble enlace; X^2 puede ser O (oxígeno) o S (azufre); Y^4 puede ser C(Y^{1a}), C (carbono) o N (nitrógeno), Y^{1a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} no sustituido y -O-alquilo C_{1-4} ; ----- puede ser un enlace simple o doble; donde cuando Y_4 es C(Y^{1a}) y ----- es un enlace sencillo, entonces R^{5d} pueda seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido, donde cuando Y^4 es C y ----- es un doble enlace, entonces R^{5d} está ausente, y donde cuando Y^4 es N (nitrógeno), entonces ----- es un enlace simple y R^{5d} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; m puede ser 0, 1 o 2; n puede ser 0, 1 o 2; y p puede ser 1, 2 o 3.

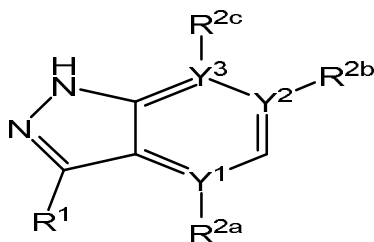
En algunas realizaciones, R^1 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 puede ser un alquilo opcionalmente sustituido, tal como un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (cadena ramificada y lineal), hexilo (cadena ramificada y lineal), heptilo (cadena ramificada y lineal) y octilo (cadena ramificada y lineal). En otras realizaciones, R^1 puede ser un alquenilo opcionalmente sustituido.

Puede haber presentes restos cíclicos en R^1 . En algunas realizaciones, R^1 puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido. Como ejemplo, R^1 puede ser un cicloalquilo C_{4-8} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un cicloalquilo C_5 sustituido o no sustituido, por ejemplo, un biciclo[1.1.1]pentano sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquenilo C_{6-8} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un heterocicilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterocicilos opcionalmente sustituidos incluyen heterocicilos monocíclicos opcionalmente sustituidos o

heterociclos bicíclicos opcionalmente sustituidos. En otras realizaciones, R^1 puede ser un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un cicloalquenil(alquilo) opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, por ejemplo, un bencilo sustituido o no sustituido. En aún otras realizaciones, R^1 puede ser un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, R^1 puede ser un heterociclil(alquilo) opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, R^1 puede ser hidroxilo. En aún otras realizaciones, R^1 puede ser un alcoxi opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, R^1 puede ser ciano. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un N-amido opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, R^1 puede ser una urea opcionalmente sustituida. En aún otras realizaciones más, R^1 puede ser nitro. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un sulfenilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser un haloalquilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, R^1 puede ser amino. En aún otras realizaciones más, R^1 puede ser un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 puede ser $-(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}$, donde q puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, cada R^{1a} y cada R^{1a2} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R^{1b} puede ser seleccionado de hidroxilo, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfenamido opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, una urea opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 puede ser $-(CH_2)_q-R^{1b}$.

El anillo de 6 miembros de

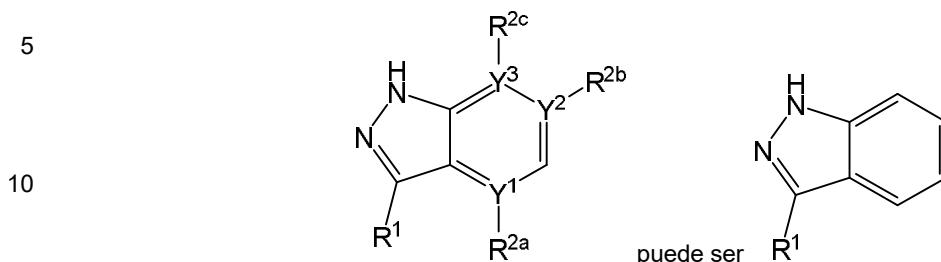


incluye Y^1 , Y^2 e Y^3 . En algunas realizaciones, Y^1 , Y^2 e Y^3 pueden ser independientemente C (carbono) o N (nitrógeno). En algunas realizaciones, Y^1 puede ser C (carbono), entonces R^{2a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^1 puede ser C y R^{2a} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, Y^1 puede ser C y R^{2a} puede ser halógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^1 puede ser N (nitrógeno); entonces R^{2a} está ausente.

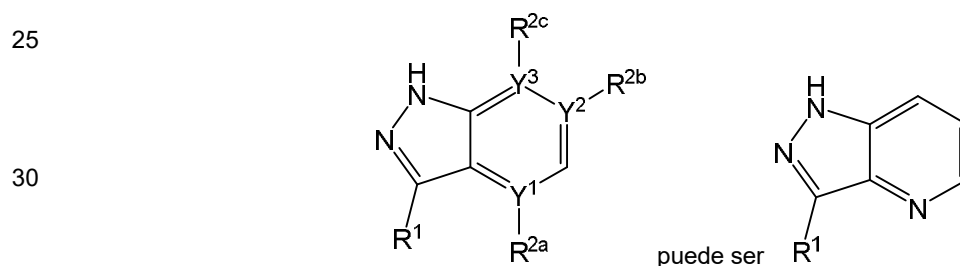
En algunas realizaciones, Y^2 puede ser C (carbono), entonces R^{2b} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^2 puede ser C y R^{2b} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, Y^2 puede ser C y R^{2b} puede ser halógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^2 puede ser N (nitrógeno), entonces R^{2b} está ausente.

En algunas realizaciones, Y^3 puede ser C (carbono), entonces R^{2c} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^3 puede ser C y R^{2c} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, Y^3 puede ser C y R^{2c} puede ser halógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^3 puede ser N (nitrógeno); entonces R^{2c} está ausente.

En algunas realizaciones,



En otras realizaciones,



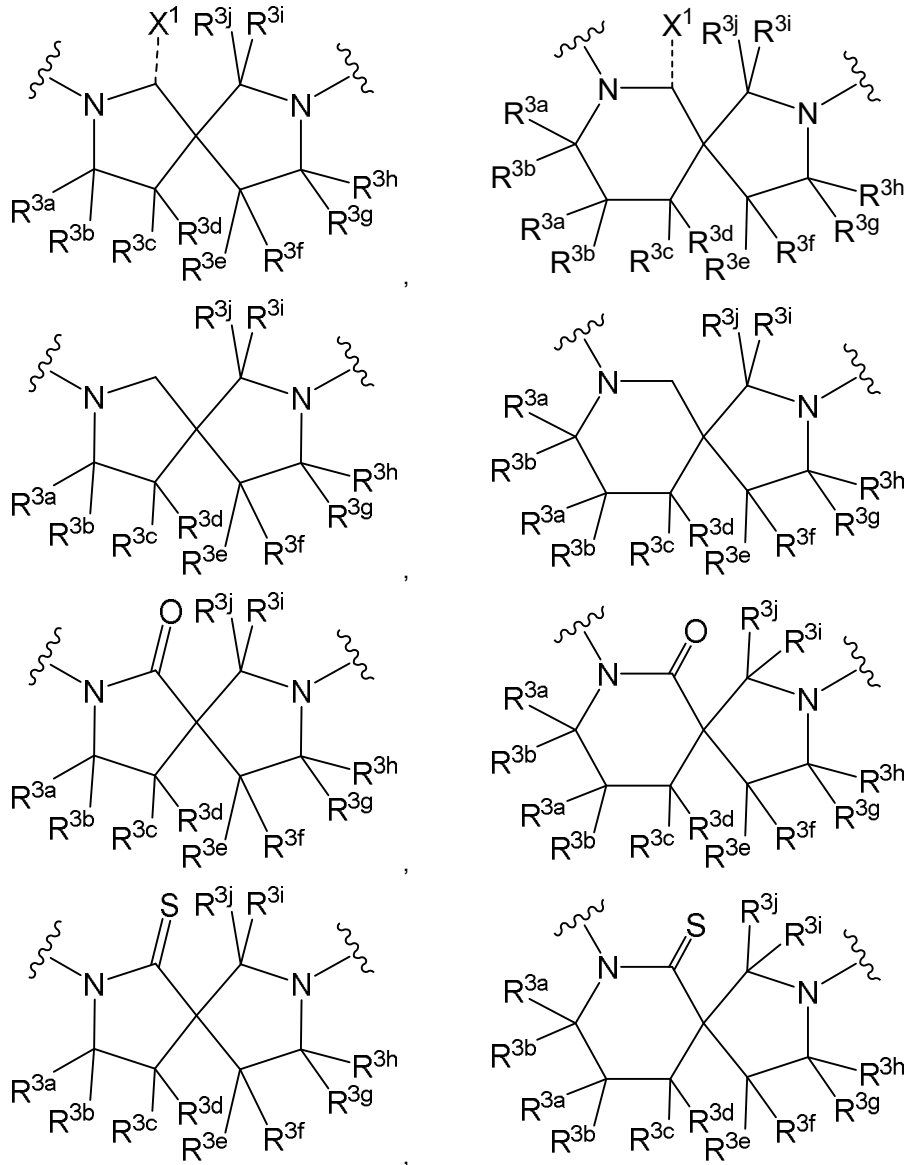
El tamaño de cada uno de los anillos del resto con enlace espiro de un compuesto de fórmula (I) puede variar independientemente. En algunas realizaciones, m puede ser 0, de tal manera que el anillo es un anillo de 4 miembros. En otras realizaciones, m puede ser 1, de tal manera que el anillo es un anillo de 5 miembros. En otras realizaciones, m puede ser 2, de tal manera que el anillo es un anillo de 6 miembros. En algunas realizaciones, n puede ser 0, de tal manera que el anillo es un anillo de 4 miembros. En otras realizaciones, n puede ser 1, de tal manera que el anillo es un anillo de 5 miembros. En otras realizaciones, n puede ser 2, de tal manera que el anillo es un anillo de 6 miembros.

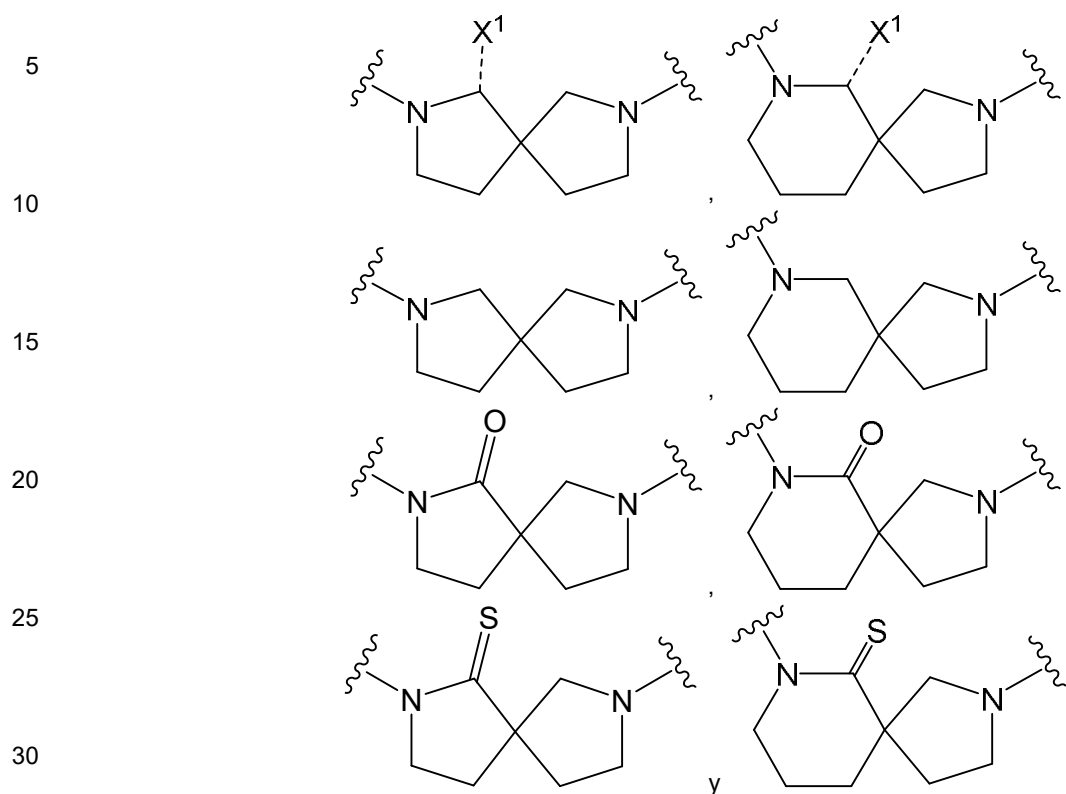
En algunas realizaciones, X¹ puede ser hidrógeno y ----- puede ser un enlace simple. En otras realizaciones, X¹ puede ser O (oxígeno) y ----- puede ser un doble enlace. En otras realizaciones, X¹ puede ser S (azufre) y ----- puede ser un doble enlace.

El resto conectado en espiro de un compuesto de fórmula (I) puede ser sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R^{3a}, cada R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, cada R^{3e}, cada R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) hidroxilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalcoxi opcionalmente sustituido, ciano, un N-amido opcionalmente sustituido, un C-carboxilo opcionalmente sustituido, una oxima opcionalmente sustituida, una acilhidrazona opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente sustituido, un sulfinilo opcionalmente sustituido, un sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido, un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido y -(CH₂)_r-R^{3k}, donde r puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y R^{3k} puede ser seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un sulfenilo opcionalmente sustituido y una hidrazina opcionalmente sustituida. Cuando el resto conectado en espiro está sustituido, puede haber presentes 1, 2, 3, 4, 5 o más grupos. En algunas realizaciones, cada R^{3a}, cada R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, cada R^{3e}, cada R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de cada R^{3a}, cada R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, cada R^{3e}, cada R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} puede ser un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, al menos uno de cada R^{3a}, cada R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, cada R^{3e}, cada R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} puede ser un sulfenilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada R^{4a} y cada R^{4b} pueden ser cada uno hidrógeno. En otras realizaciones, uno de cada R^{4a} y cada R^{4b} puede ser deuterio. En otras realizaciones, uno de cada R^{4a} y cada R^{4b} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

- 5 Los ejemplos del resto conectado en espiro de un compuesto de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:





35 En algunas realizaciones, p puede ser 1. En otras realizaciones, p puede ser 2. En aún otras realizaciones, p puede ser 3. Cuando p es 1, el grupo metileno puede ser no sustituido o sustituido. Cuando p es 2, cada carbono del grupo etileno puede ser no sustituido o sustituido. Cuando p es 3, cada carbono del grupo propileno puede ser no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, el metileno cuando p es 1, el etileno cuando p es 2 y el grupo propileno cuando p es 3 puede sustituirse independientemente con un alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

45 En algunas realizaciones, Y⁴ puede ser C(Y^{1a}), C (carbono) o N (nitrógeno), ----- puede ser un único o doble enlace, Y^{1a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido y alquilo -O-C₁₋₄ y diversos grupos pueden estar presentes en R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R^{5h}. En algunas realizaciones, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R^{5h} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido.

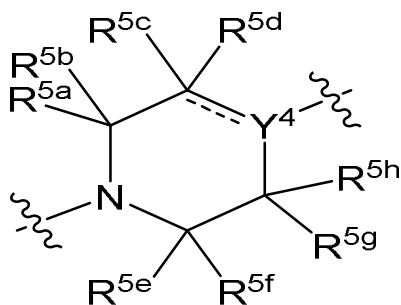
50 En algunas realizaciones, Y⁴ puede ser C(Y^{1a}), ----- puede ser un enlace simple, y R^{5d} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, Y⁴ puede ser C (carbono), ----- puede ser un doble enlace, y R^{5d} puede estar ausente. En otras realizaciones, Y⁴ puede ser N (nitrógeno), ----- puede ser un enlace simple y R^{5d} pueden seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido.

65 En algunas realizaciones, R^{5b} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicililo opcionalmente sustituido, y R^{5a}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R^{5h} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente

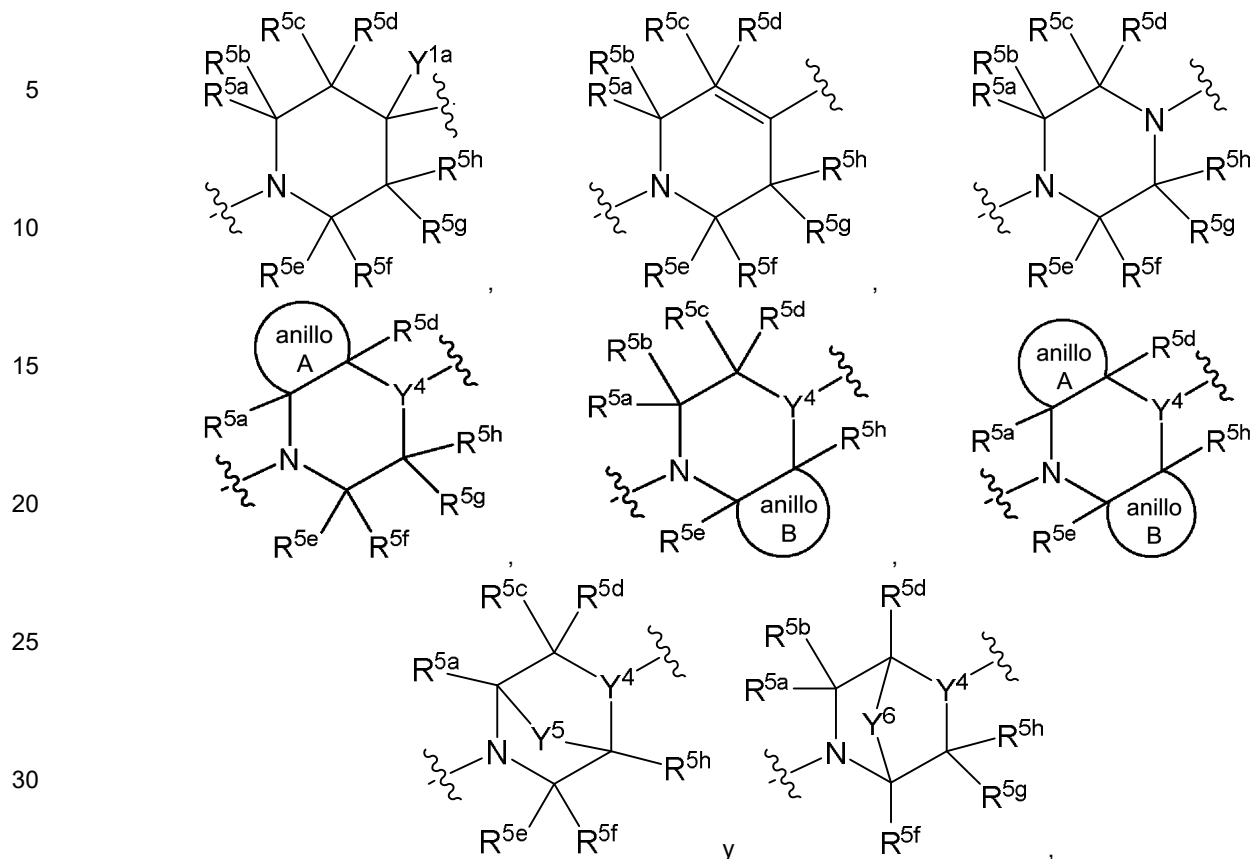
sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{5f} y R^{5g} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{5b} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, y R^{5f} y R^{5g} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, y R^{5a} , R^{5e} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^{5b} y R^{5g} pueden estar conectados a través de Y^5 , donde Y^5 puede ser $(CR^{5i}R^{5j})_s$, donde s puede ser 1, 2 o 3, y cada R^{5i} y cada R^{5j} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R^{5a} , R^{5c} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5h} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^5 puede ser $(CH_2)_s$. En otras realizaciones, R^{5c} y R^{5e} pueden estar conectados a través de Y^6 , donde Y^6 puede ser $(CR^{5k}R^{5l})_t$, donde t puede ser 1, 2 o 3, y cada R^{5k} y R^{5l} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5h} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y^6 puede ser $(CH_2)_t$.

Los ejemplos



de anillos incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:

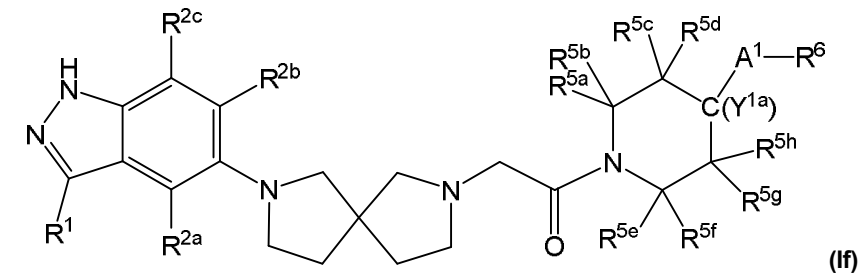
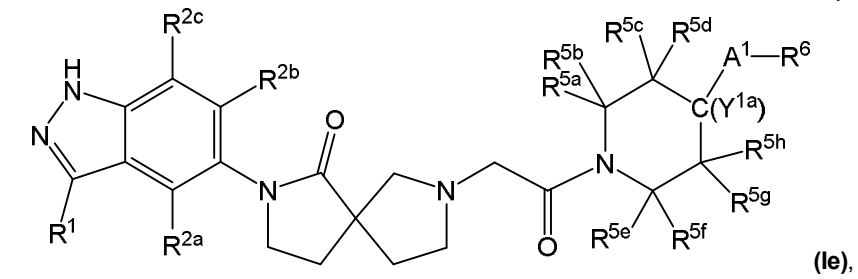
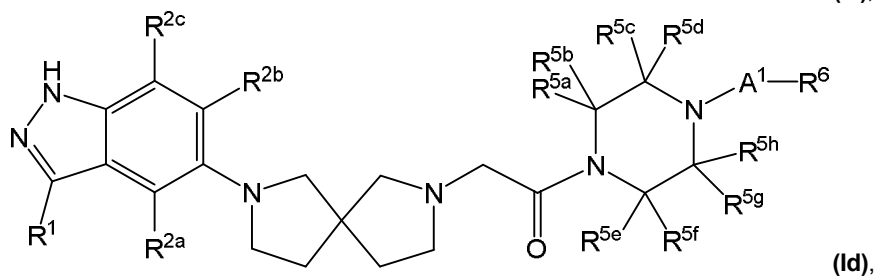
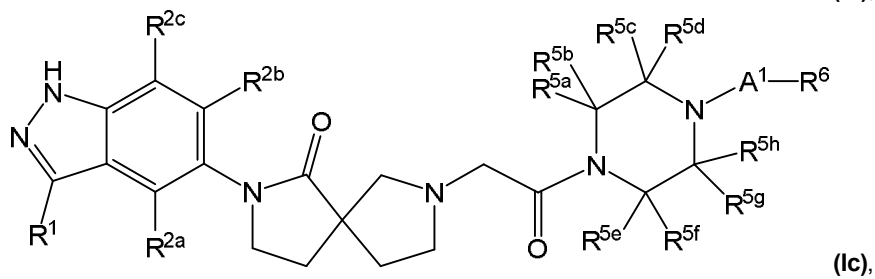
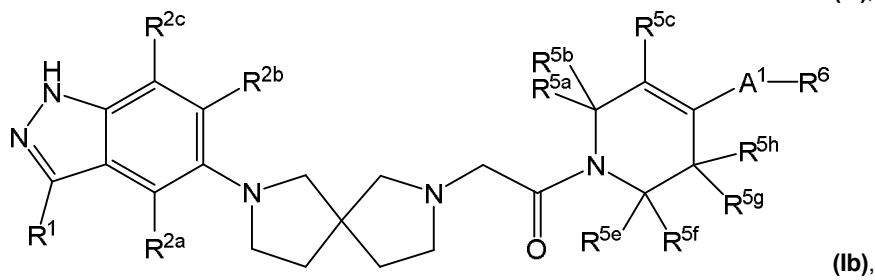
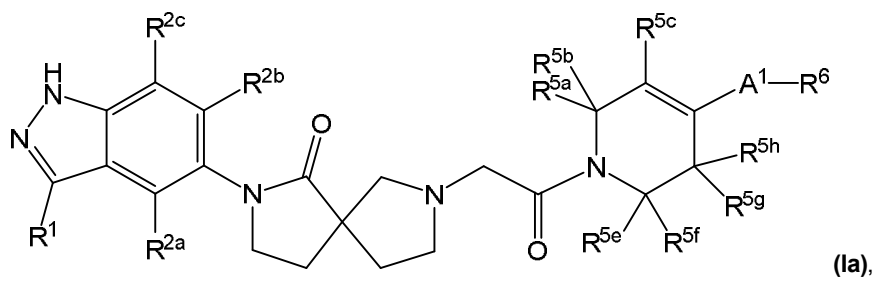


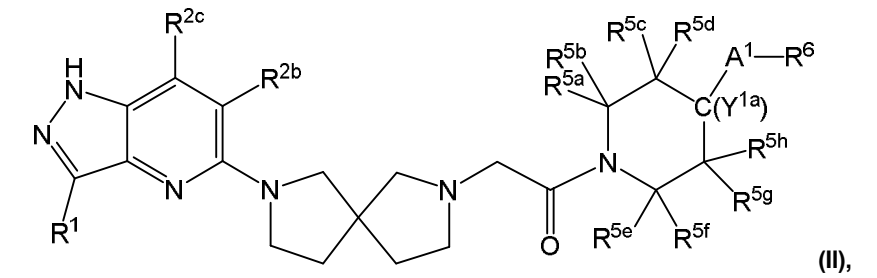
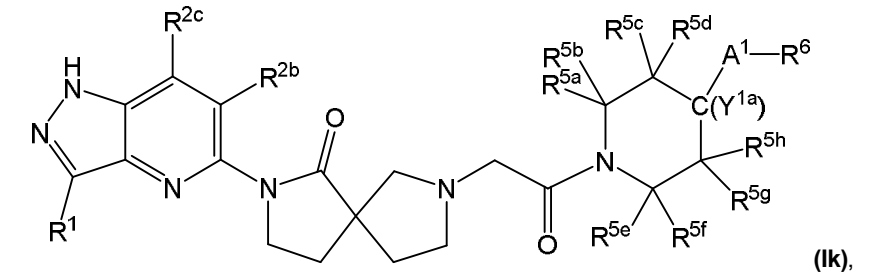
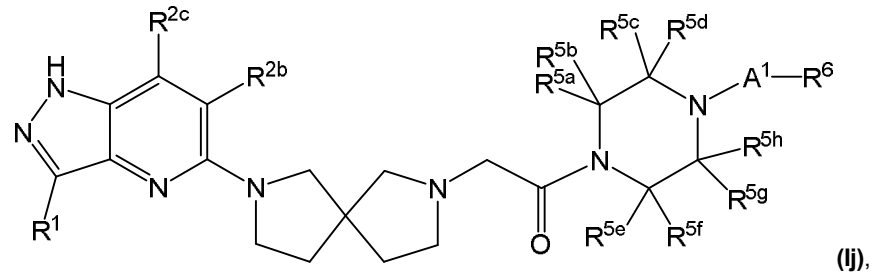
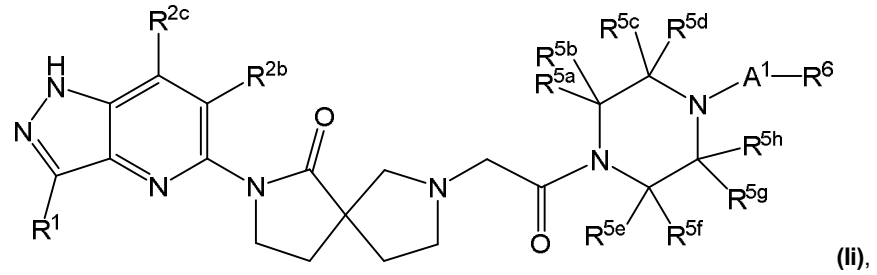
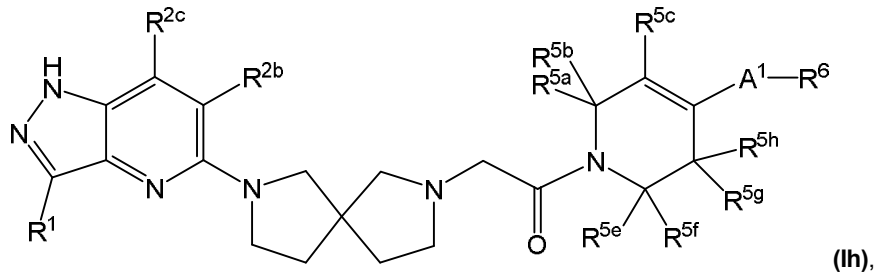
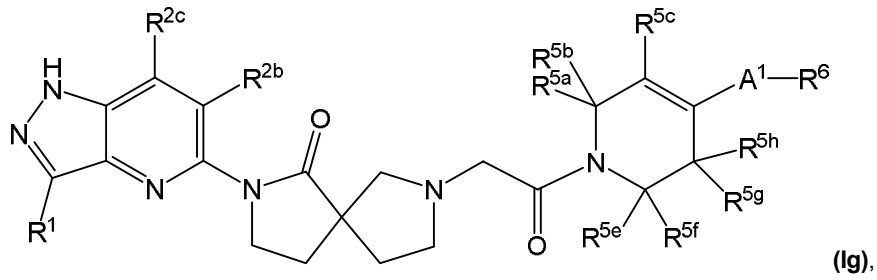
donde el anillo A y el anillo B pueden seleccionarse independientemente de un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido.

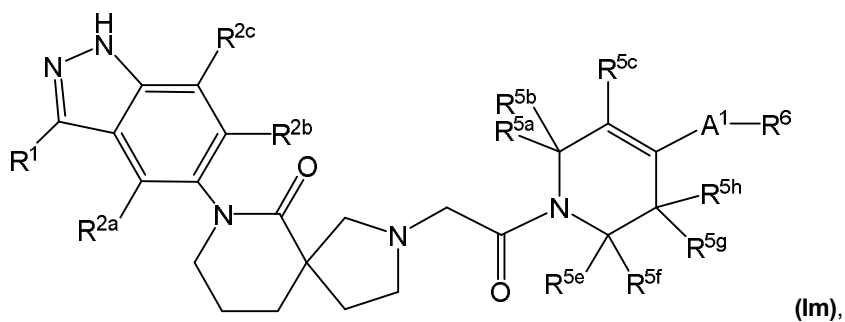
En algunas realizaciones, A¹ puede ser un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. Como ejemplo, A¹ puede ser un cicloalquilo C₅₋₁₀ monocíclico opcionalmente sustituido. Como otro ejemplo, A¹ puede ser un cicloalquilo C₃₋₁₀ bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A¹ puede ser un biciclo[1.1.1]pentano sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, A¹ puede ser un cicloalqueno C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquenos C₃₋₁₀ opcionalmente sustituidos incluyen un cicloalqueno C₅₋₁₀ monocíclico opcionalmente sustituido y un cicloalqueno C₃₋₁₀ bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A¹ puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, A¹ puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tal como una piridina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida y un triazol opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, A¹ puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. Cuando A¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. Cuando A¹ es un heterociclilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R⁶ puede ser un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R⁶ puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, R⁶ puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heteroarilos opcionalmente sustituido adecuados incluyen heteroarilos monocíclicos opcionalmente sustituidos (tales como una piridina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, un triazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido y un pirazol opcionalmente sustituido) y un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; los ejemplos de heterociclilos opcionalmente sustituidos incluyen heterociclilos monocíclicos opcionalmente sustituido y un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁶ puede ser una 1,3,4-oxadiazol-2-(3H)-ona opcionalmente sustituida o una 1,2,3-oxadiazol-5(2H)-ona opcionalmente sustituida.

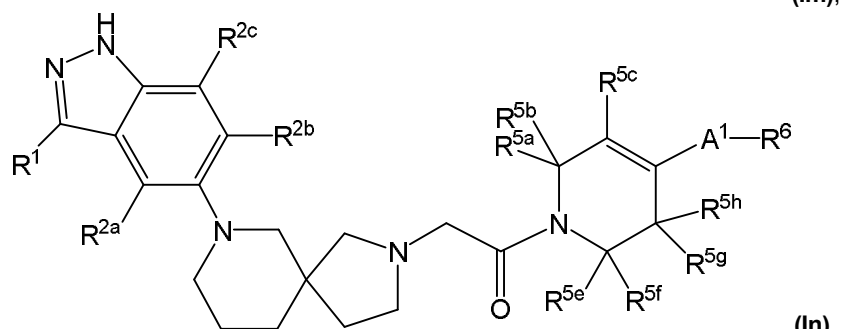
Los ejemplos de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen los siguientes:



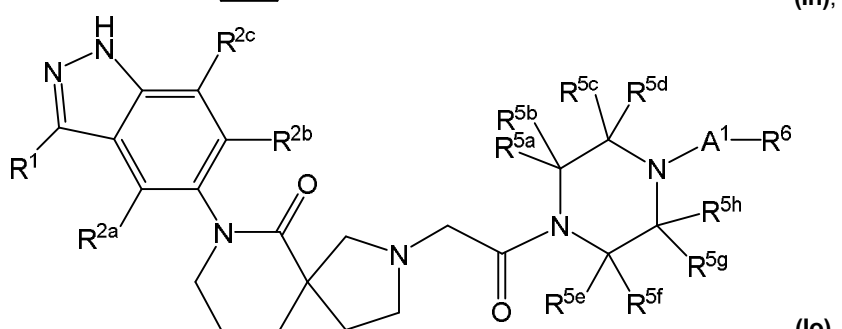




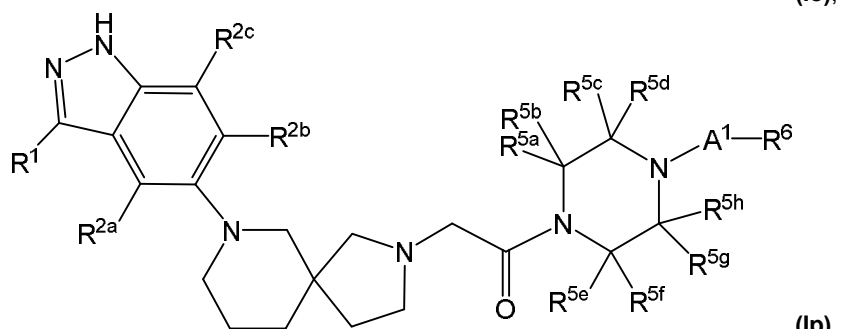
(Im),



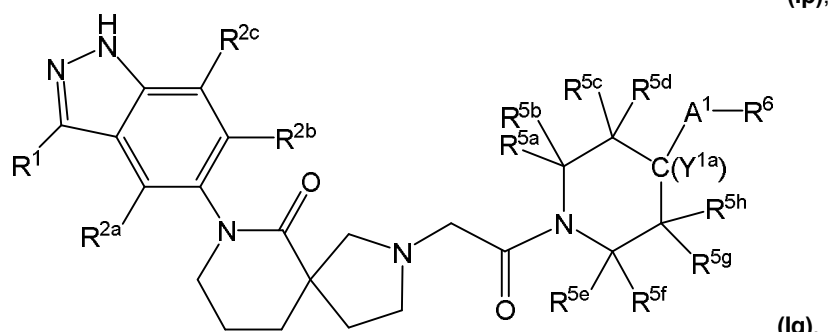
(In),



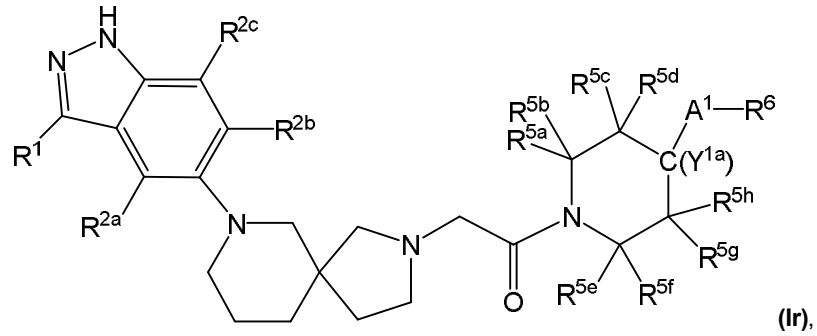
(Io),



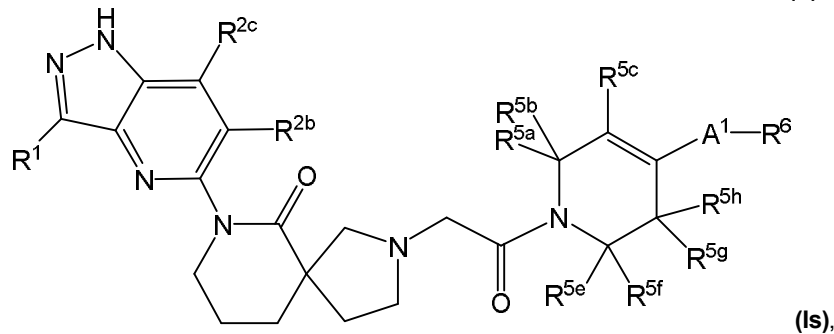
(Ip),



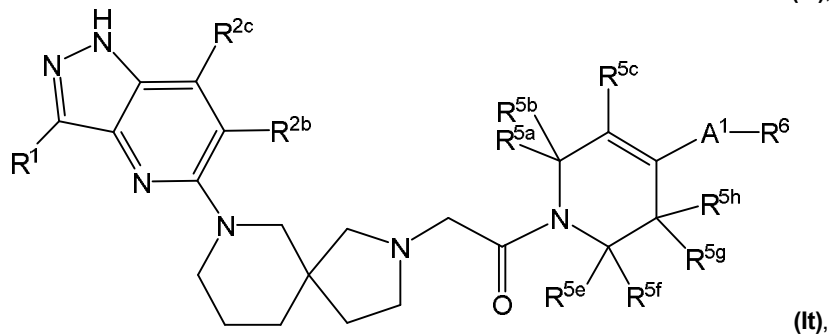
(Iq),



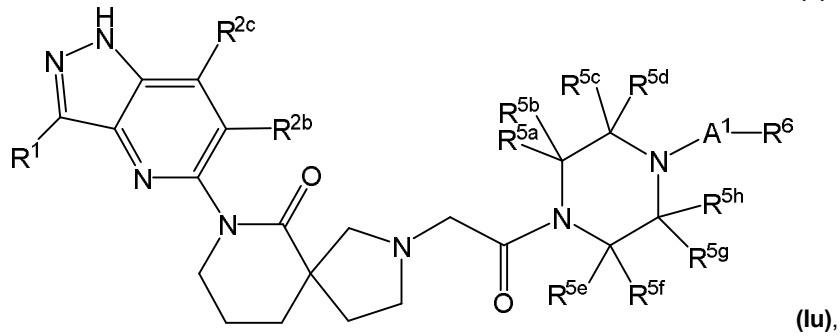
(Ir),



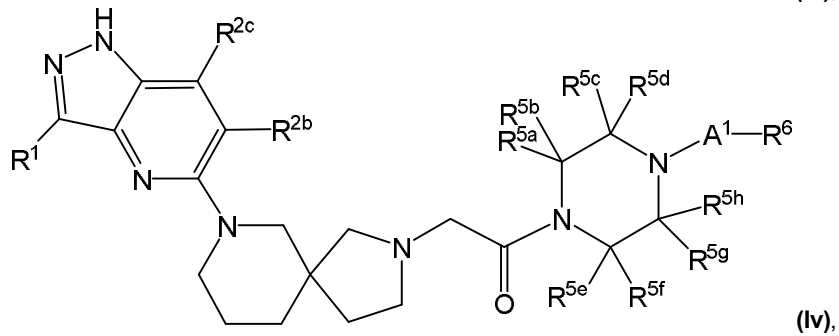
(Is),



(It),



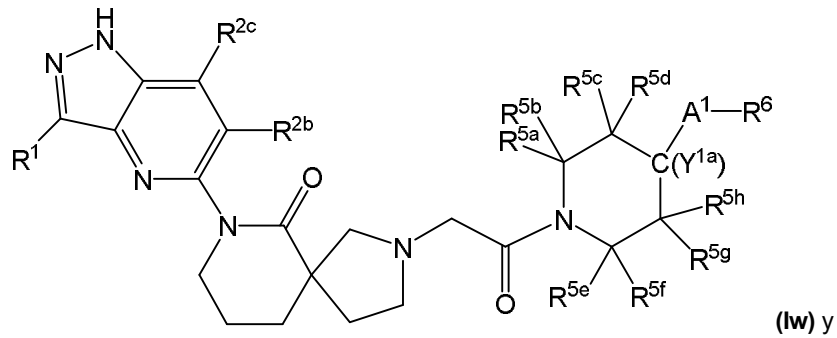
(Iu),



(Iv),

5

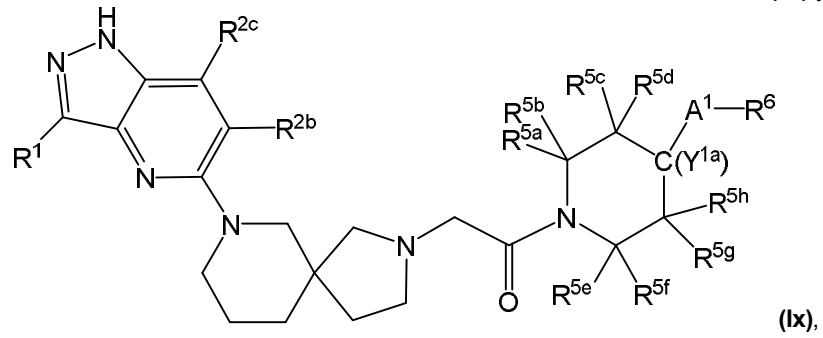
10



15

20

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:

35

40

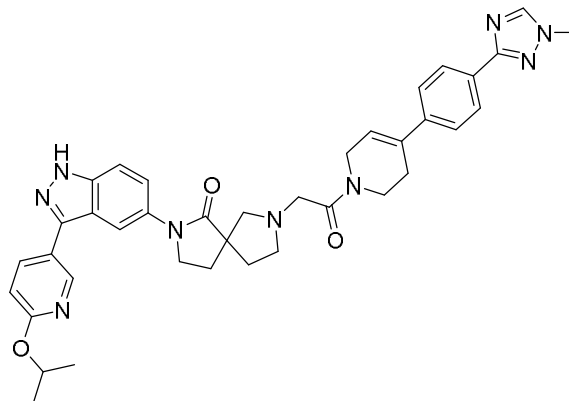
45

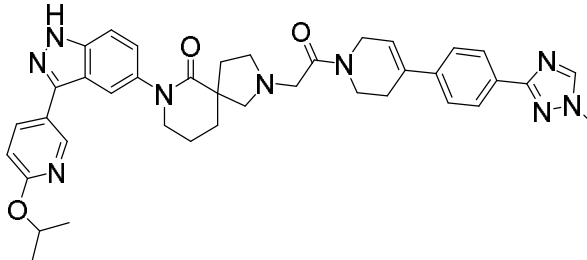
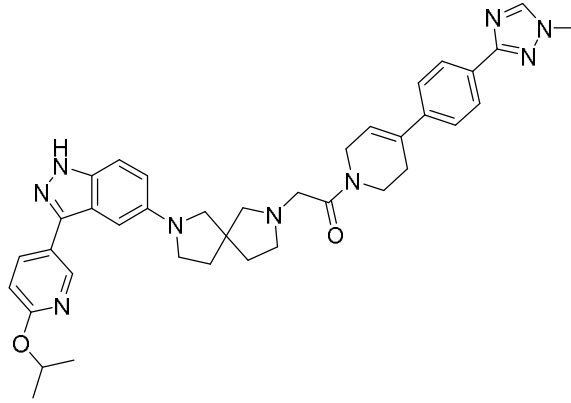
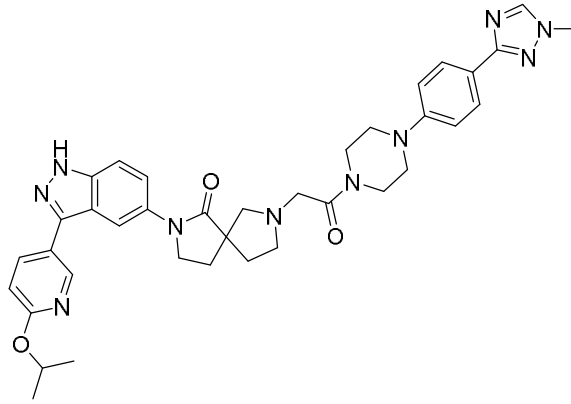
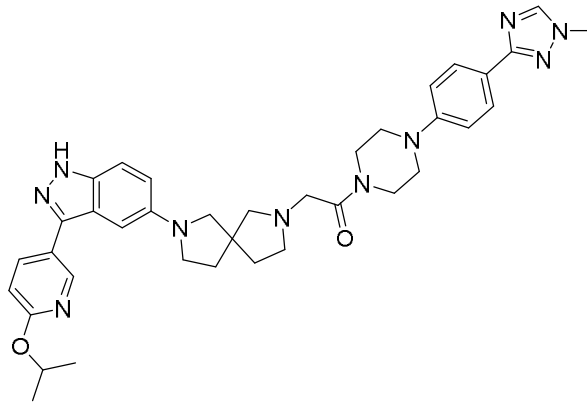
50

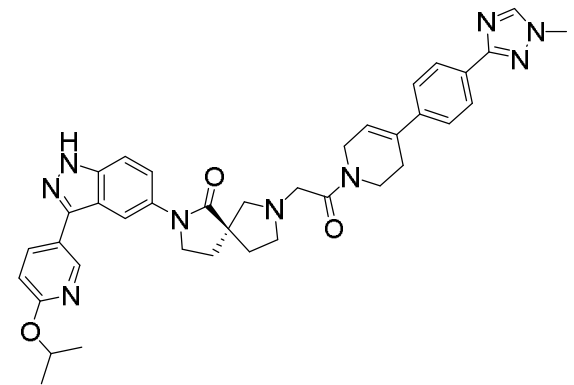
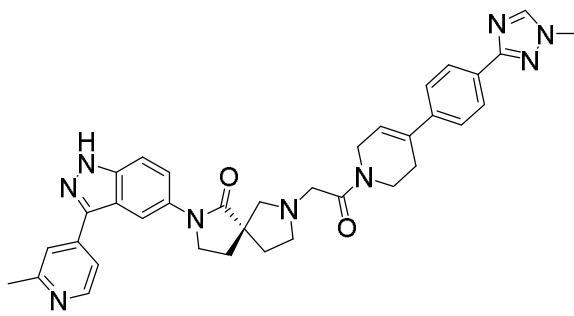
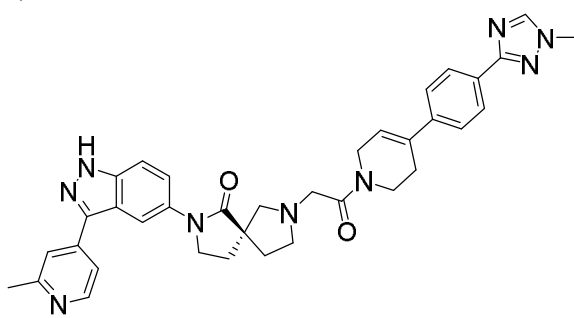
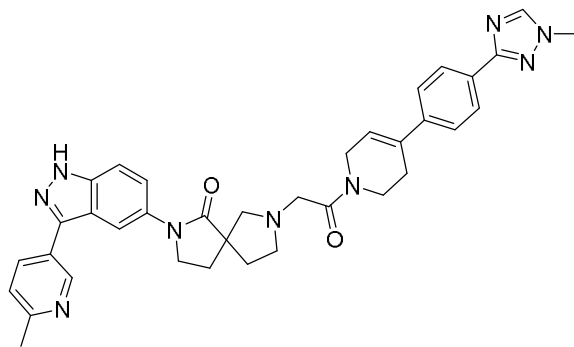
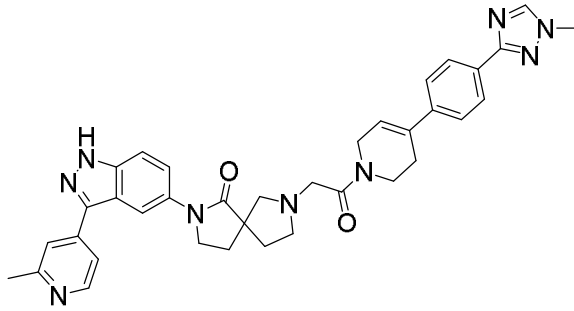
55

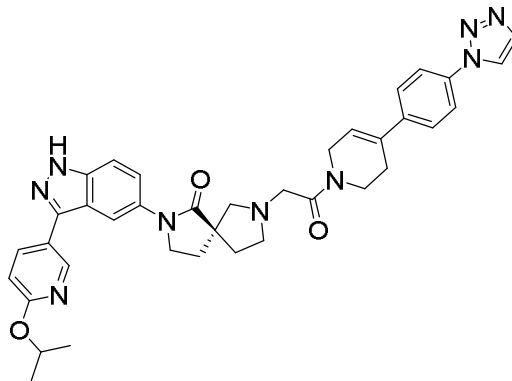
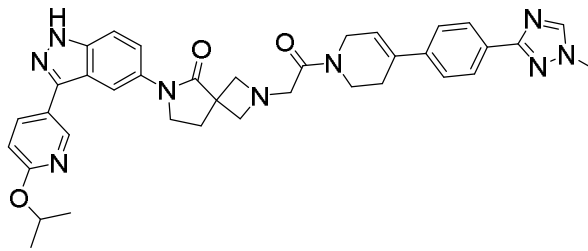
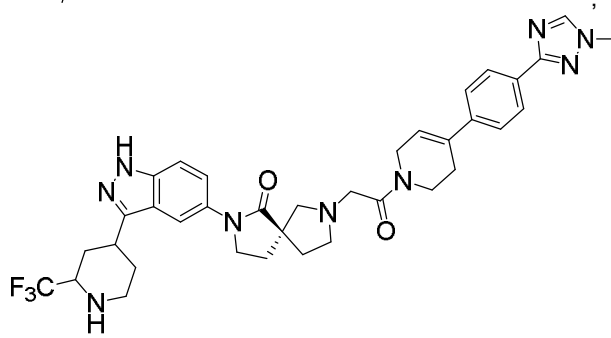
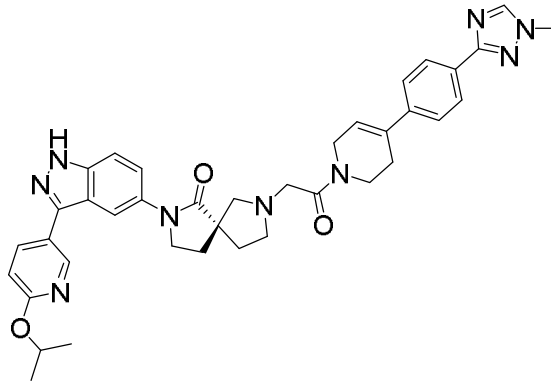
60

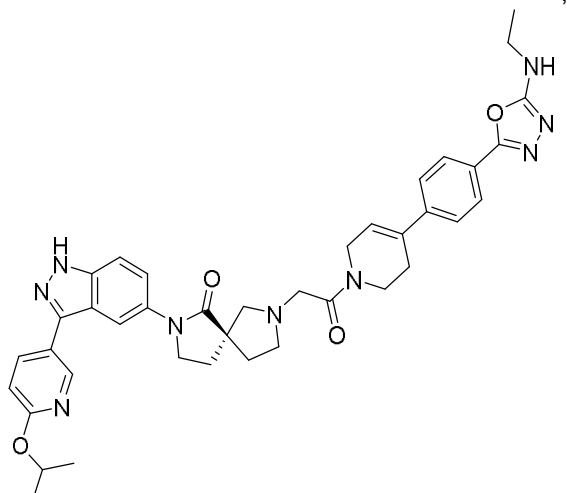
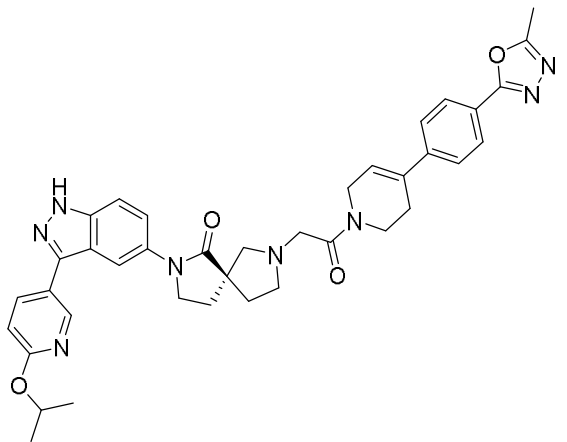
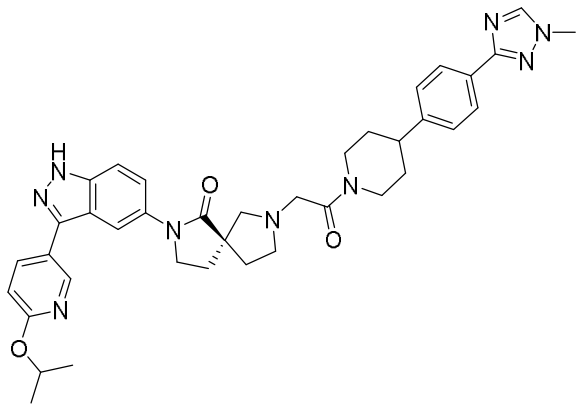
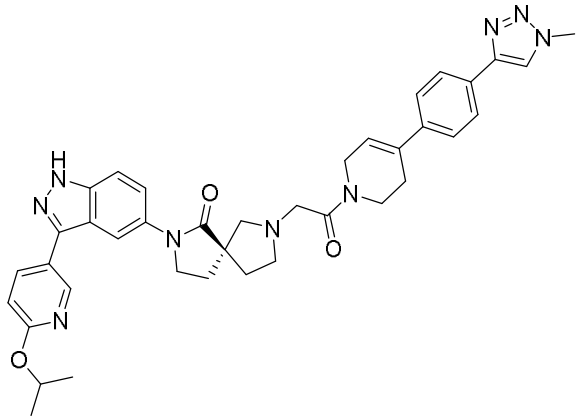
65

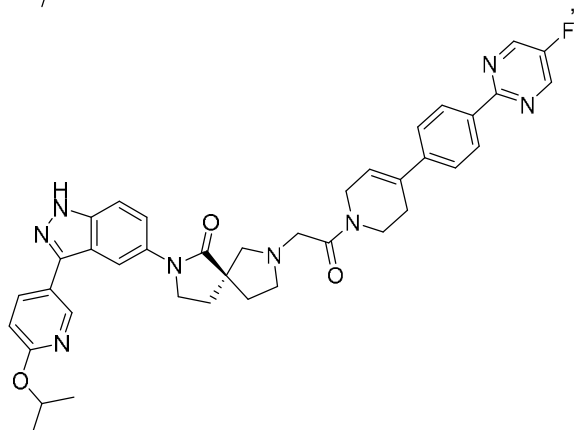
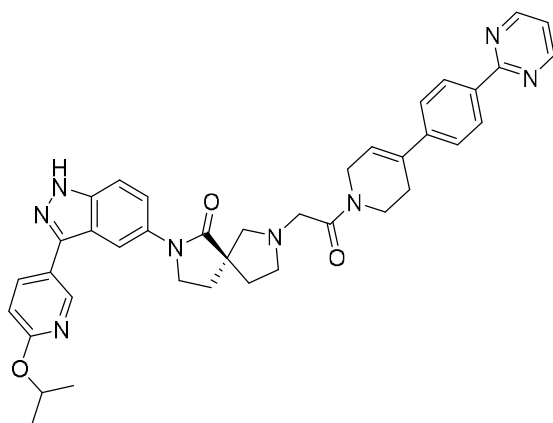
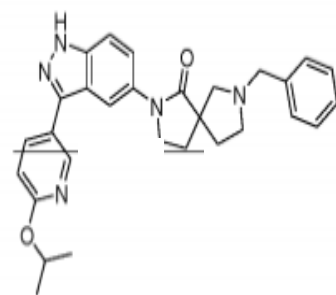
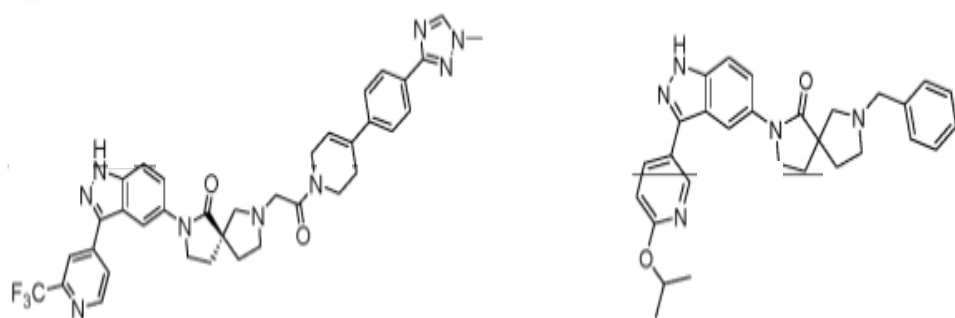
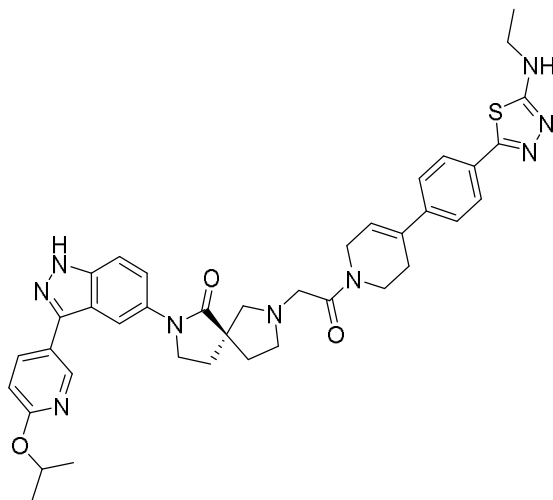


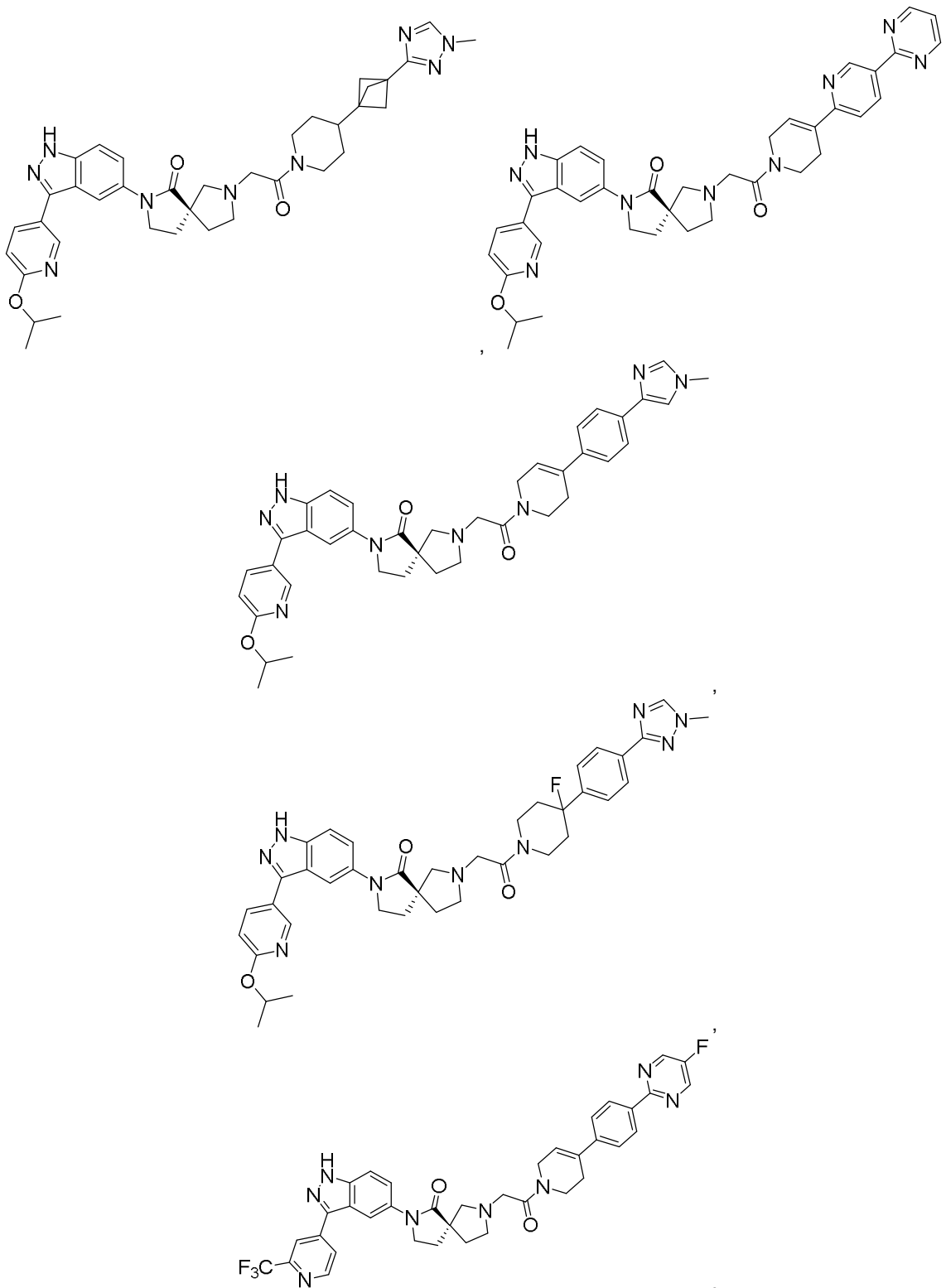


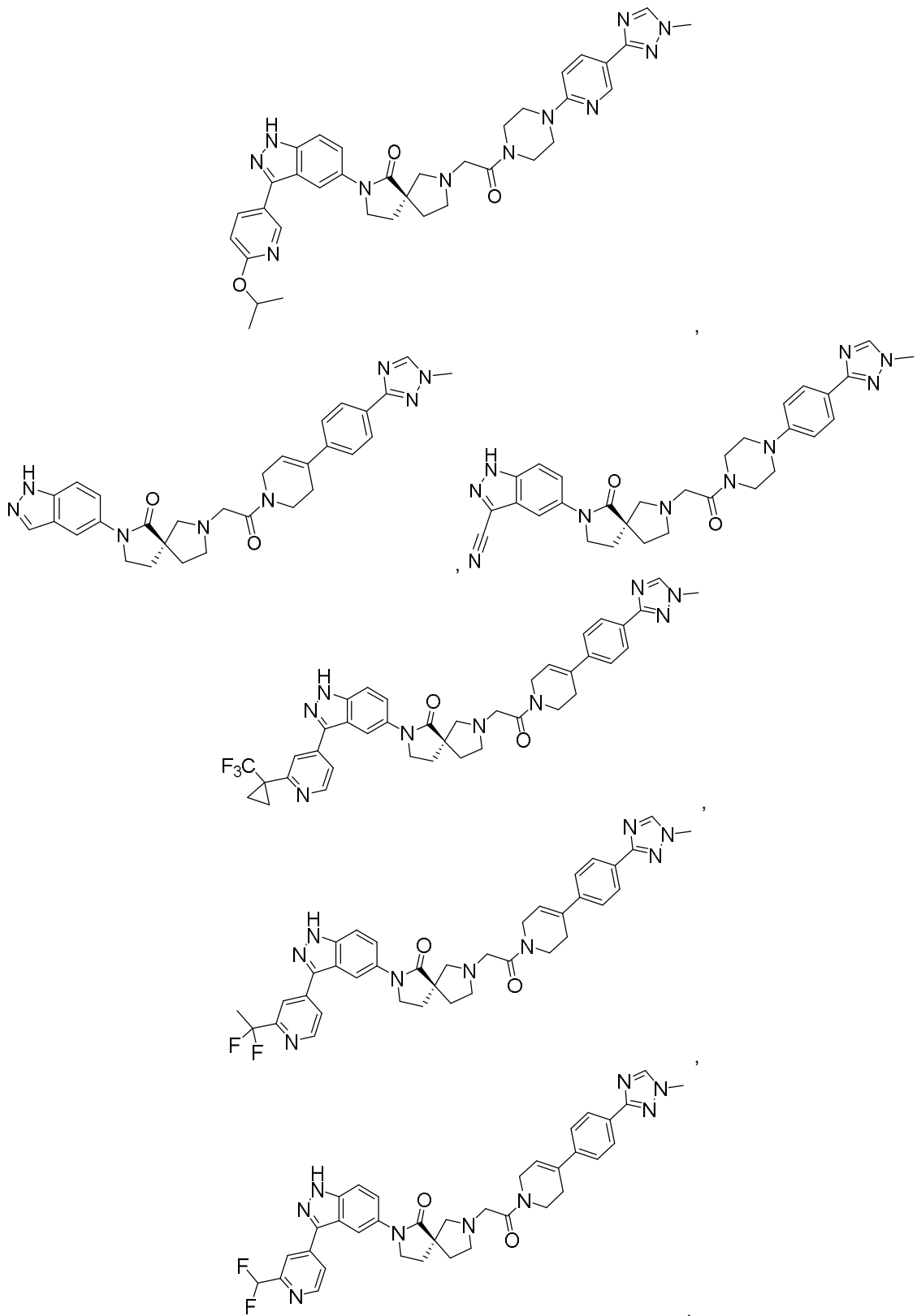


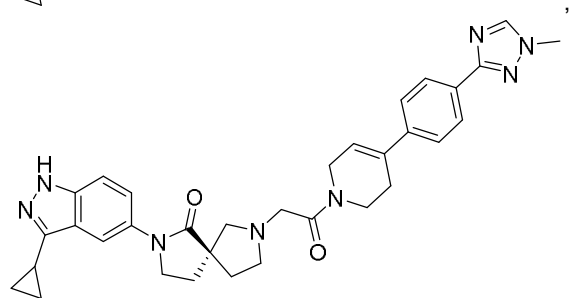
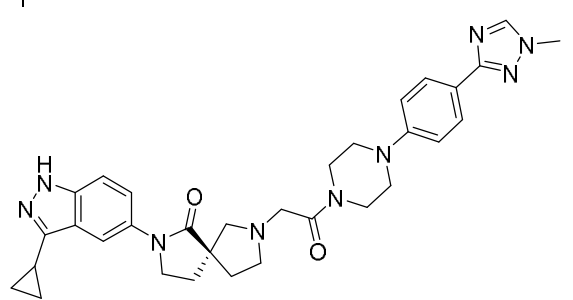
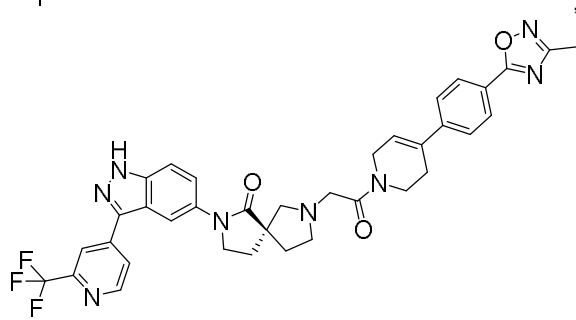
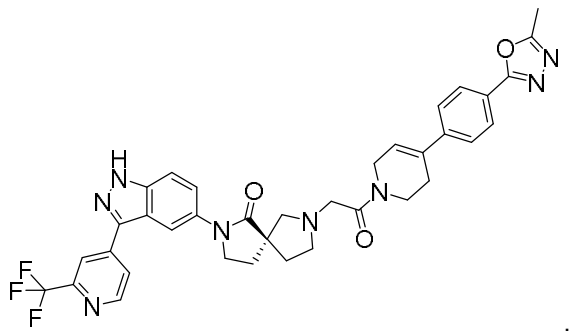
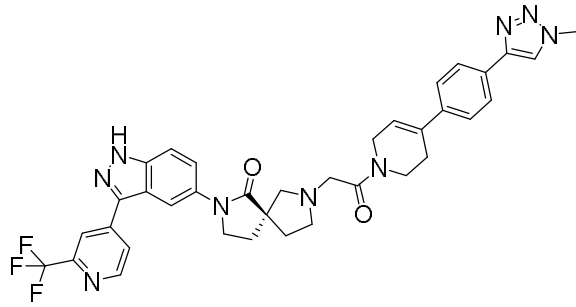


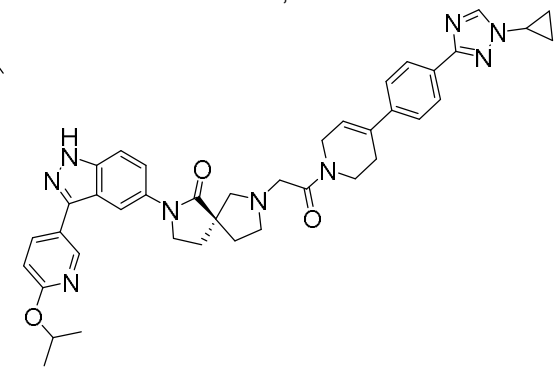
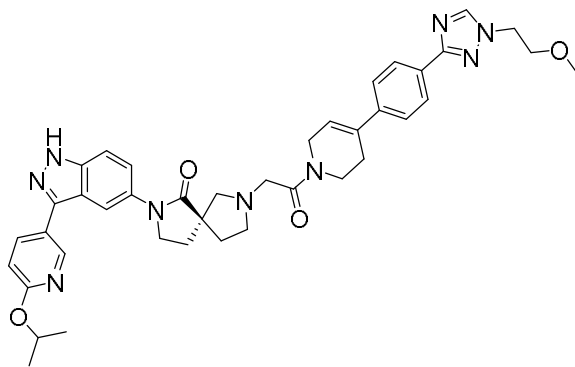
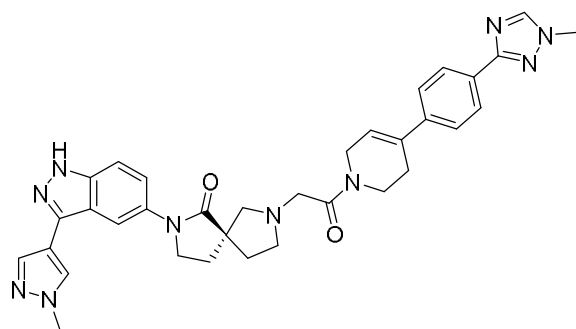
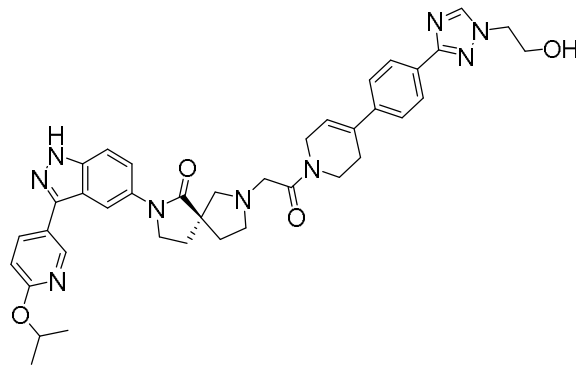
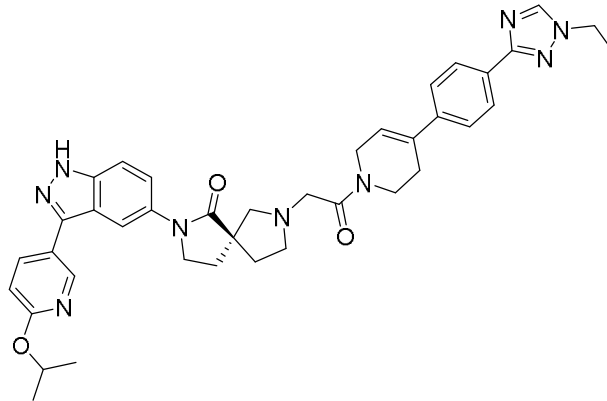


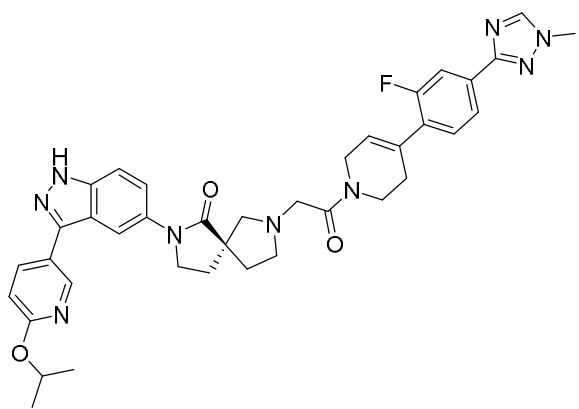
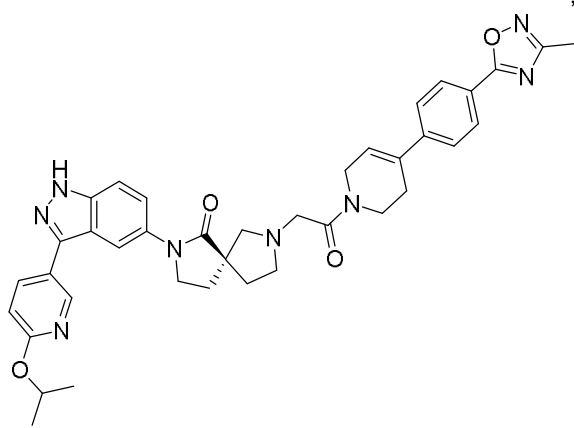
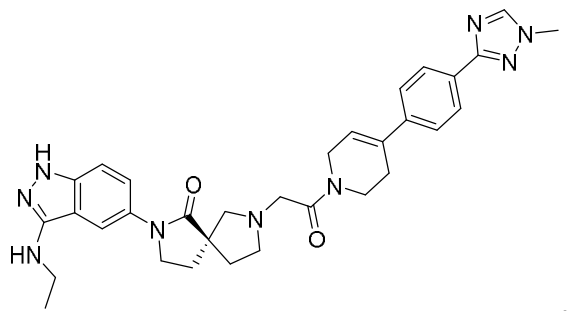
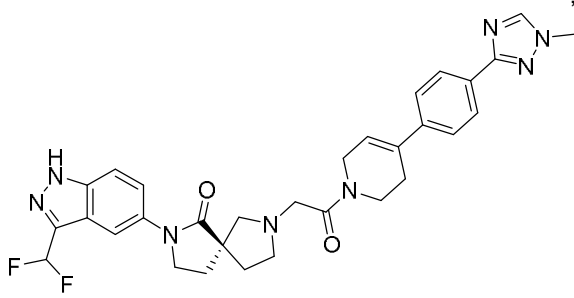
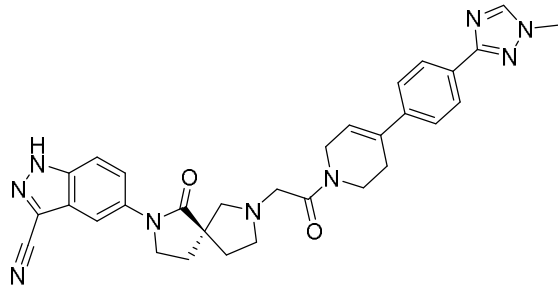


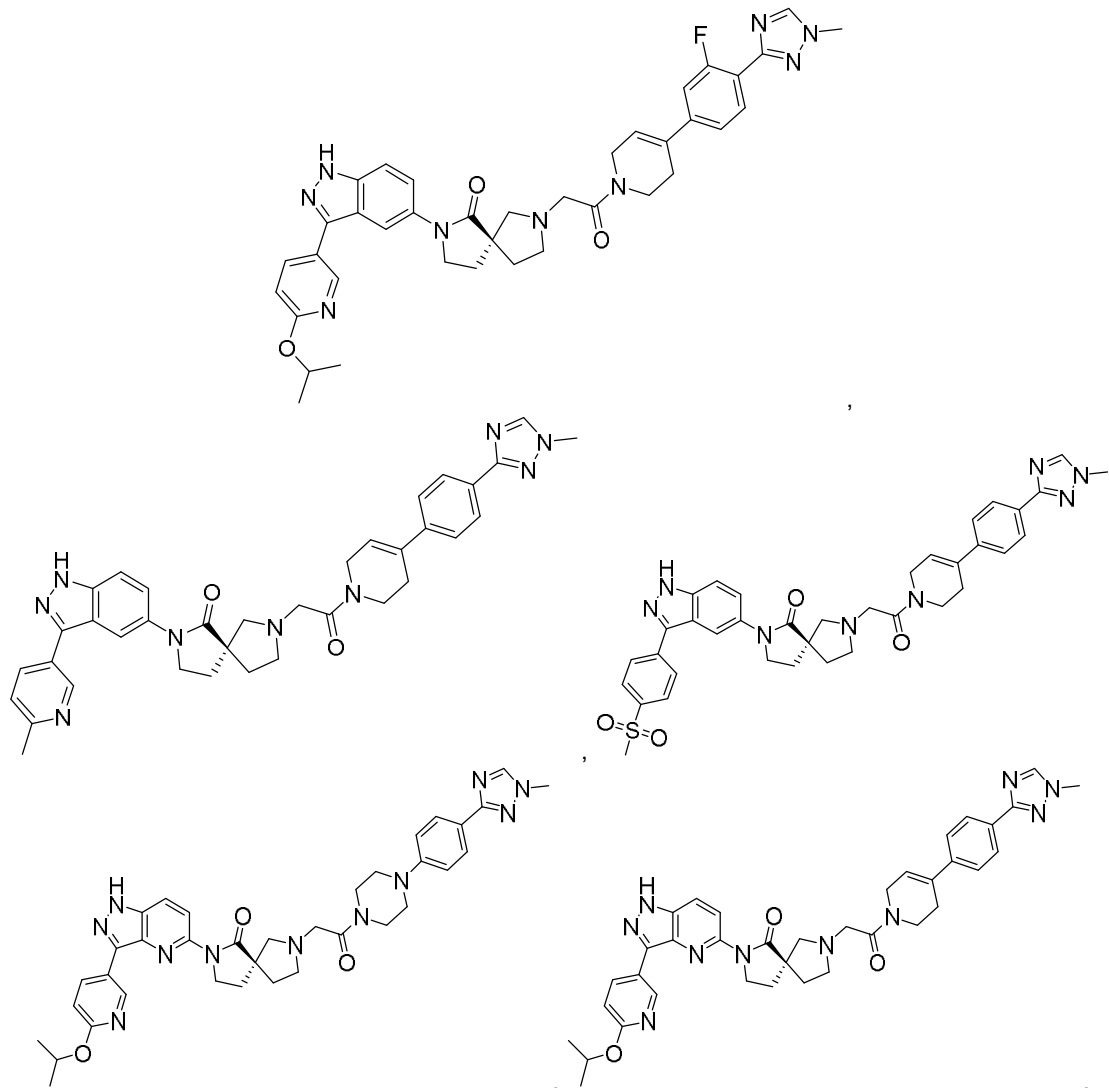


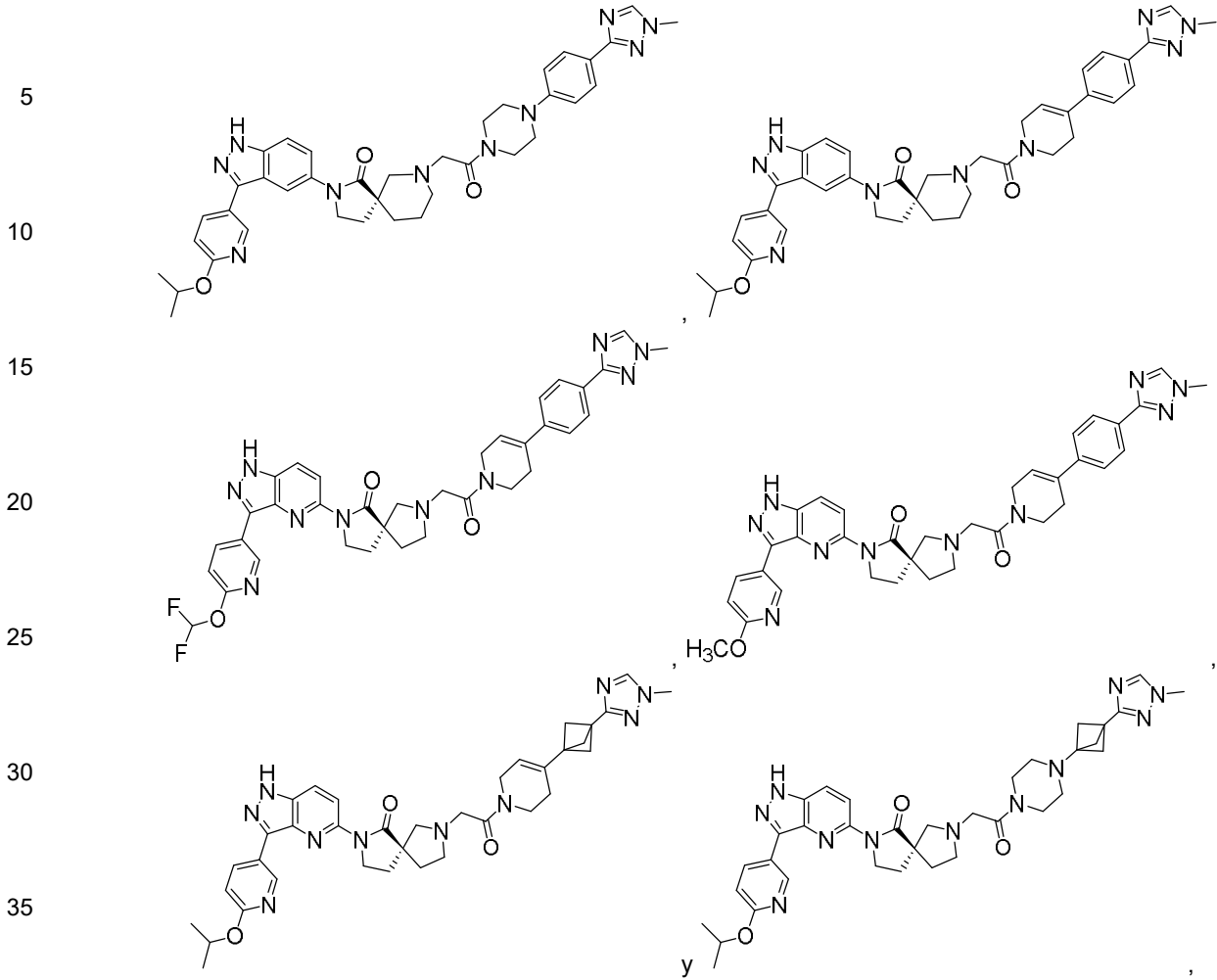






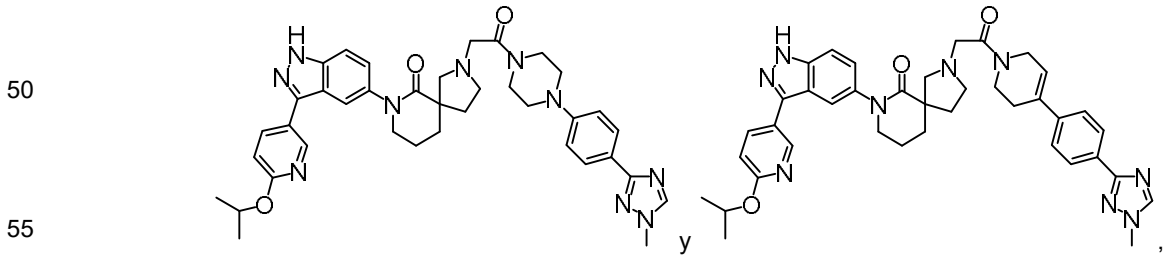






o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

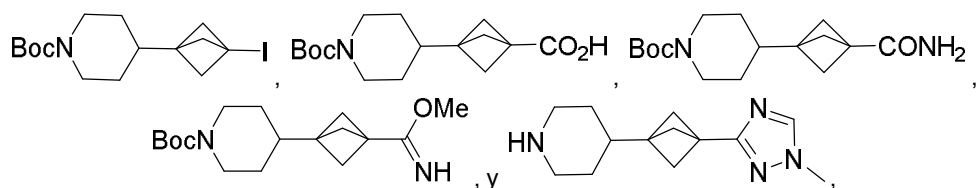
Otros ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen:



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de compuestos que incluyen un resto biciclo[1.1.1]pentilo incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:

65

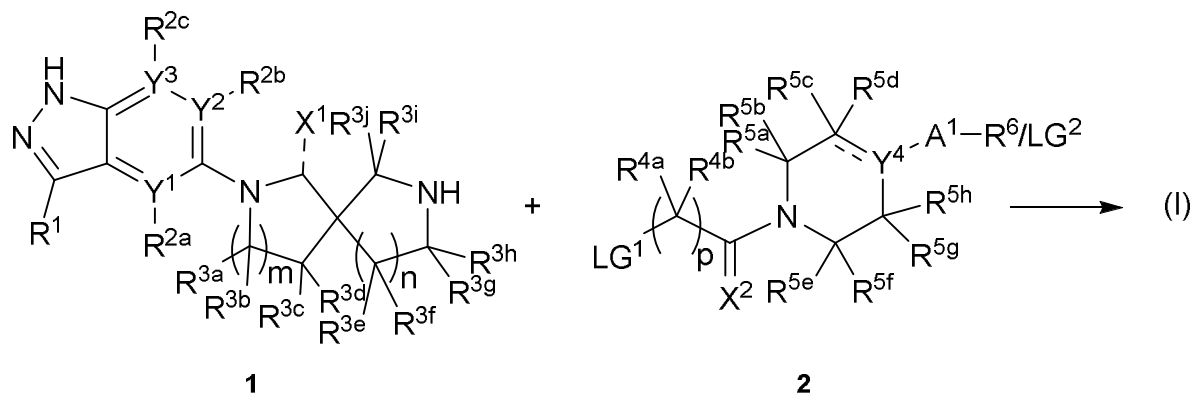


o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Síntesis

Los compuestos de fórmula (I), y los descritos en la presente descripción pueden prepararse de diversas maneras. Algunos compuestos de fórmula (I) se pueden obtener comercialmente y/o prepararse utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Las rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula (I) y algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de fórmula (I) se muestran y describen en la presente descripción en los esquemas 1-12. Las rutas mostradas y descritas en la presente descripción son meramente ilustrativas y no están previstas, ni deben interpretarse, como limitativas del alcance de las reivindicaciones en modo alguno. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas alternativas basadas en las descripciones de la presente descripción; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

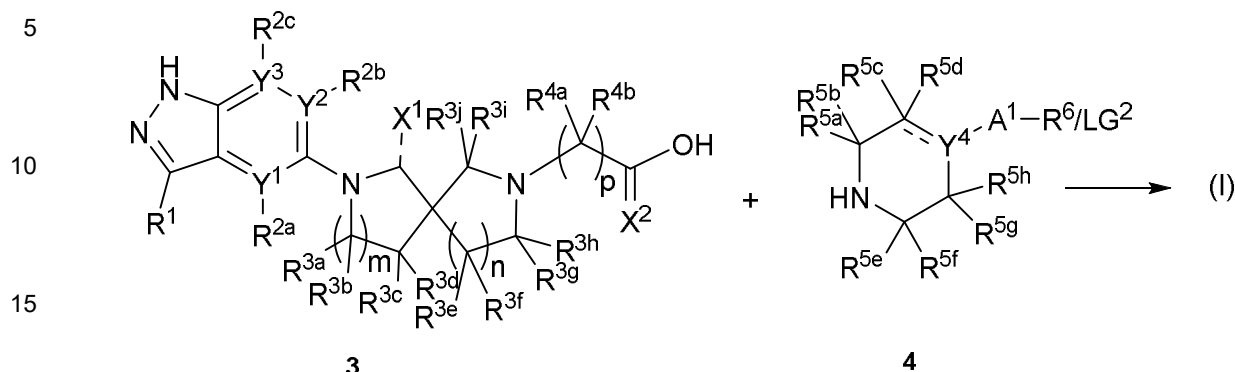
Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 1. En algunas realizaciones, un compuesto adecuado de estructura 1 y un electrófilo adecuado de compuestos de estructura 2, donde LG^1 es un grupo saliente adecuado tal como tosilatos, mesilatos, trifluoroacetatos y halógenos (p. ej. $LG^1 = Cl, Br$ e I) se acoplan para formar los compuestos de fórmula (I). En algunas realizaciones, se puede utilizar una base de amina en la reacción de compuestos de estructura 1 y compuestos de estructura 2. Los ejemplos de bases amina adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa alquilamina (incluidas monoalquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina), piridinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (por ejemplo, N-metilimidazol). En algunas realizaciones, los compuestos de estructura 1 y los compuestos de estructura 2 pueden acoplarse en presencia de una base amina adecuada en un disolvente con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser *N,N*-dimetilformamida.

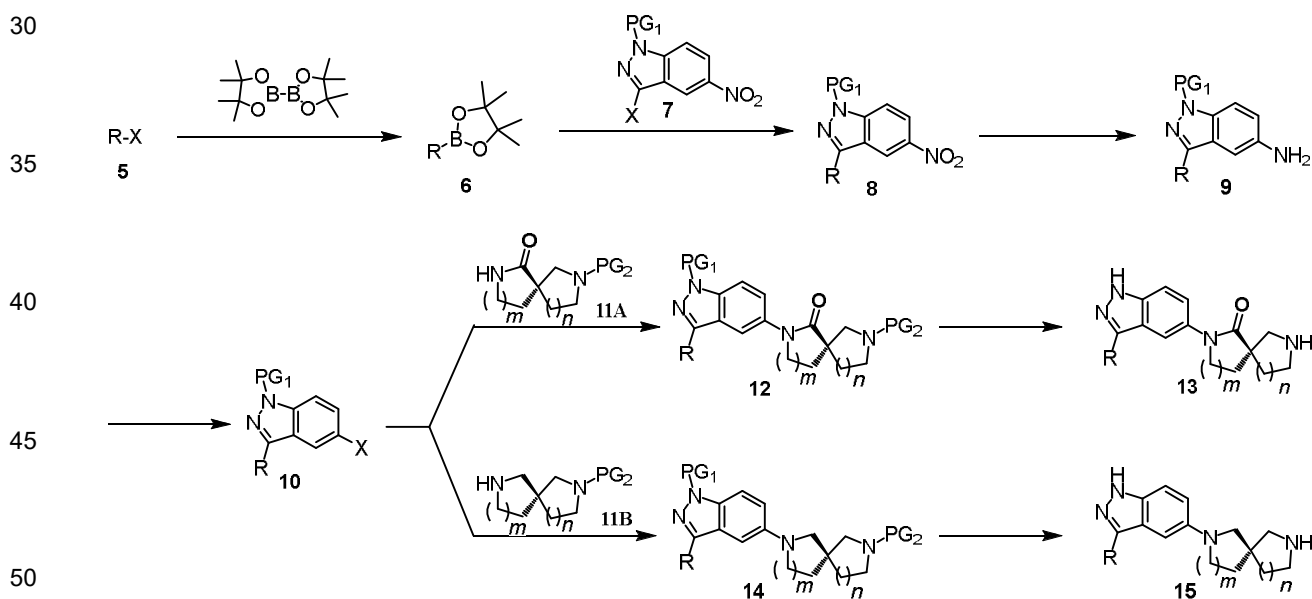
En algunas realizaciones, R^6 se une a un A^1 después de la reacción entre compuestos de estructura 1 y compuestos de estructura 2, donde los compuestos de estructura 2 incluyen LG^2 . En algunas realizaciones, A^1 puede estar unido a un heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como una 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, el arilo o el(los) anillo(s) de heteroarilo pueden estar unidos a A^1 mediante una reacciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd adecuadas son reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, Buchwald y/o Ullmann.

Esquema 2



Otro método para obtener compuestos de fórmula (I) se proporciona en el esquema 2. Los compuestos de estructura **3** y los compuestos de estructura **4** pueden acoplarse con un agente de acoplamiento adecuado en un disolvente adecuado. Una lista no limitativa de agentes de acoplamiento adecuados incluyen: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido (HATU), *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y cualquier otro agente de acoplamiento de amida conocido por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado puede ser *N,N*-dimetilformamida. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo con calentamiento.

Esquema 3

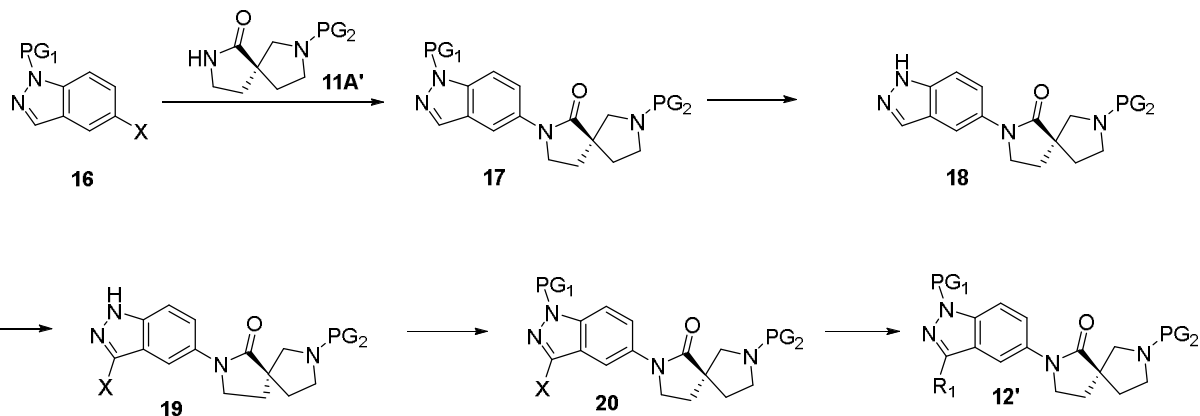


Los compuestos de estructuras **13** y **15** se pueden preparar como se describe en el esquema 3. En algunas realizaciones, los compuestos de haluro de estructura **5**, donde X puede ser Br o I se hacen reaccionar con un reactivo de boro en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente adecuado con calentamiento opcional. Un ejemplo adecuado de un reactivo de boro es bis(pinacolato)diboro, un ejemplo adecuado de un catalizador de paladio es el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), y un ejemplo de un disolvente adecuado es diclorometano. En algunas realizaciones, una base adecuada puede ser acetato de potasio y un disolvente adecuado puede ser 1,4-dioxano. En algunas realizaciones, los compuestos de haluro de estructura **5**, bis(pinacolato)diboro, complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano, acetato de potasio se pueden hacer reaccionar en 1,4-dioxano con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **6** y los compuestos de estructura **7** (PG = grupo protector tal como tritilo) se hacen reaccionar con condición de acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio adecuado y una base en un disolvente adecuado para preparar los compuestos de estructura **8**. Un ejemplo de un catalizador de paladio adecuado es el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), un ejemplo de

un disolvente adecuado es diclorometano y un ejemplo de una base adecuada es carbonato de potasio. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua. Si se desea, la reacción se puede realizar con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **8** pueden hidrogenarse usando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o una mezcla de metanol y tolueno. En algunas realizaciones, los compuestos de arilamina de estructura **9** pueden convertirse en haluros de arilo de estructura **10**, donde X puede ser Br o I utilizando una reacción de Sandmeyer. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **9** se pueden hacer reaccionar con nitrito de sodio, ácido bromhídrico en presencia de catalizador de bromuro de cobre (I) para preparar compuestos de estructura **10** donde X es Br. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **9** se pueden hacer reaccionar con nitrito de sodio, ácido clorhídrico, yoduro de sodio en presencia de yoduro de cobre (I) para preparar los compuestos de estructura **10** donde X es I. En algunas realizaciones, los haluros de arilo de compuestos de estructura **10** donde X es I y las amidas de estructura **11A** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) pueden acoplarse bajo condiciones de acoplamiento de Ullmann. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **10** y la amida de estructura **11A** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) pueden hacerse reaccionar en presencia de yoduro de cobre (I) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido) en presencia de una base adecuada (tal como fosfato de potasio) con calentamiento óptimo. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **10** (X = Br o I) y la amida de estructura **11A** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) se pueden hacer reaccionar bajo reacciones de acoplamiento de Buchwald usando un catalizador de paladio adecuado y un disolvente adecuado con calentamiento opcional para preparar los compuestos de estructura **12**. En alguna realización, cuando PG_1 es tritilo y PG_2 es Boc, ambos grupos protectores PG_1 y PG_2 se pueden eliminar con un ácido (tal como ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano). En algunas realizaciones, cuando PG_2 es Cbz, el grupo Cbz se puede eliminar bajo una condición de hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol) seguido de la eliminación de PG_1 en condiciones ácidas para preparar los compuestos de estructura **13**.

En otras realizaciones, los compuestos de estructura **10** y las aminas de estructura **11B** se pueden hacer reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald usando un catalizador de paladio adecuado y un disolvente adecuado con calentamiento opcional para preparar los compuestos de estructura **14**. En algunas realizaciones, los grupos protectores PG_1 y PG_2 de compuestos de estructura **14** pueden ser eliminados utilizando condiciones similares para preparar los compuestos de estructura **13**.

Esquema 4

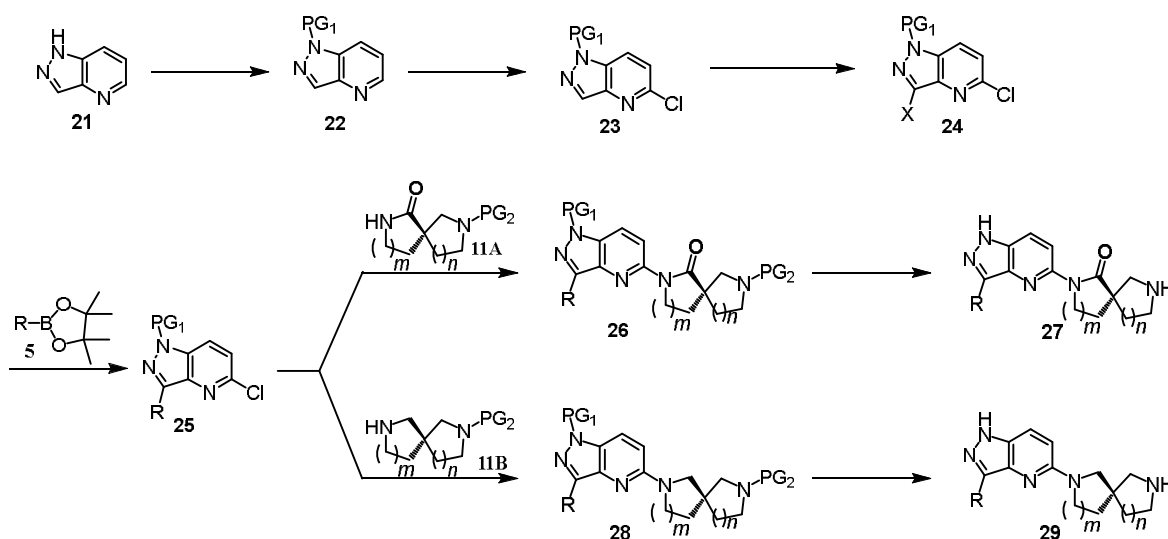


Los compuestos de estructura **12'** se preparan como se resume en el esquema 4. En algunas realizaciones, los haluros de arilo de compuestos de estructura **16** ($PG_1 = \text{tritilo}$ y $X = \text{I}$) y la amida de estructura **11A'** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) puede acoplarse bajo condiciones de acoplamiento de Ullmann. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **16** y la amida de estructura **11A'** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) se pueden hacer reaccionar con yoduro de cobre (I) catalítico en presencia de una base adecuada (tal como fosfato de potasio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido) a temperatura elevada (tal como 100°C). En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **16** donde X es Br y la amida de estructura **11A'** pueden acoplarse bajo condiciones de acoplamiento de Buchwald usando un catalizador de paladio adecuado y una base adecuada en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **17**, donde $PG_1 = \text{tritilo}$ y $PG_2 = \text{Cbz}$ pueden desprotegerse de forma selectiva en condiciones ácidas. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **17** pueden desprotegerse con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) a temperatura ambiente para preparar los compuestos de estructura **18**.

En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **18** se pueden hacer reaccionar con un reactivo de haluro electrofílico para preparar los compuestos de estructura **19**, donde X es Br o I. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **18** pueden reaccionar con yodo en presencia de una base (tal como hidróxido de potasio)

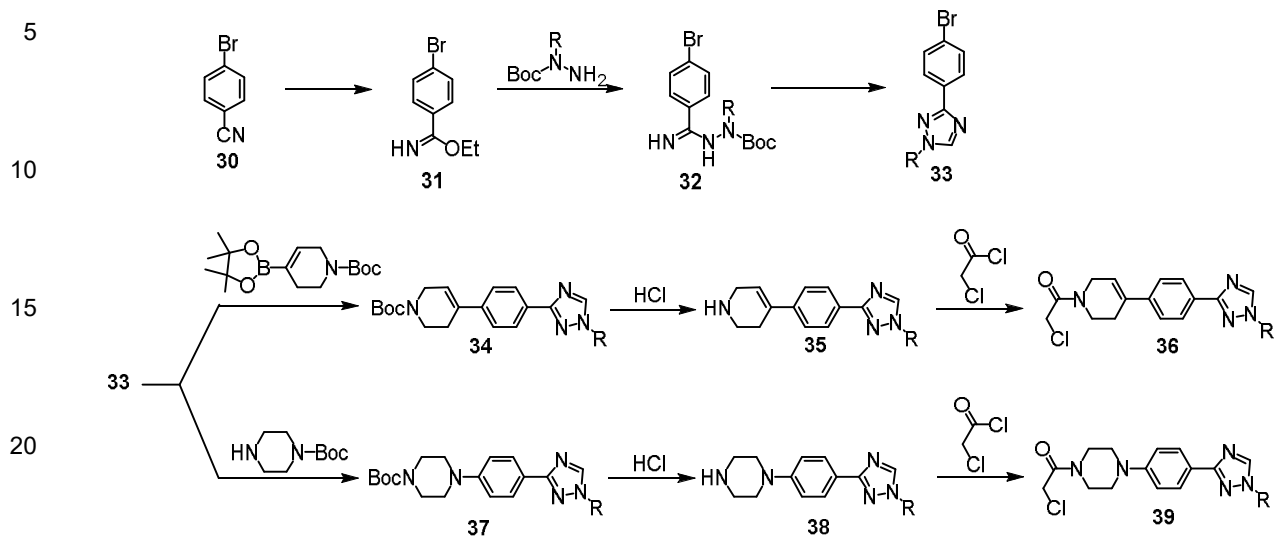
en un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida) con un calentamiento opcional. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **18** pueden hacerse reaccionar con NBS en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) para preparar los compuestos de estructura 19. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **19** se pueden hacer reaccionar con cloruro de tritilo en presencia de una base (tal como carbonato de potasio) en un disolvente o disolventes adecuados (tal como acetonitrilo) con calentamiento opcional para preparar los compuestos de estructura **20**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **20** pueden hacerse reaccionar con ésteres borónicos de compuestos de estructura **6** o ácidos borónicos en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para preparar los compuestos de estructura **12'**. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio puede ser el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano y carbonato de cesio como base. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, y la reacción se puede llevar a cabo con calentamiento opcional.

Esquema 5



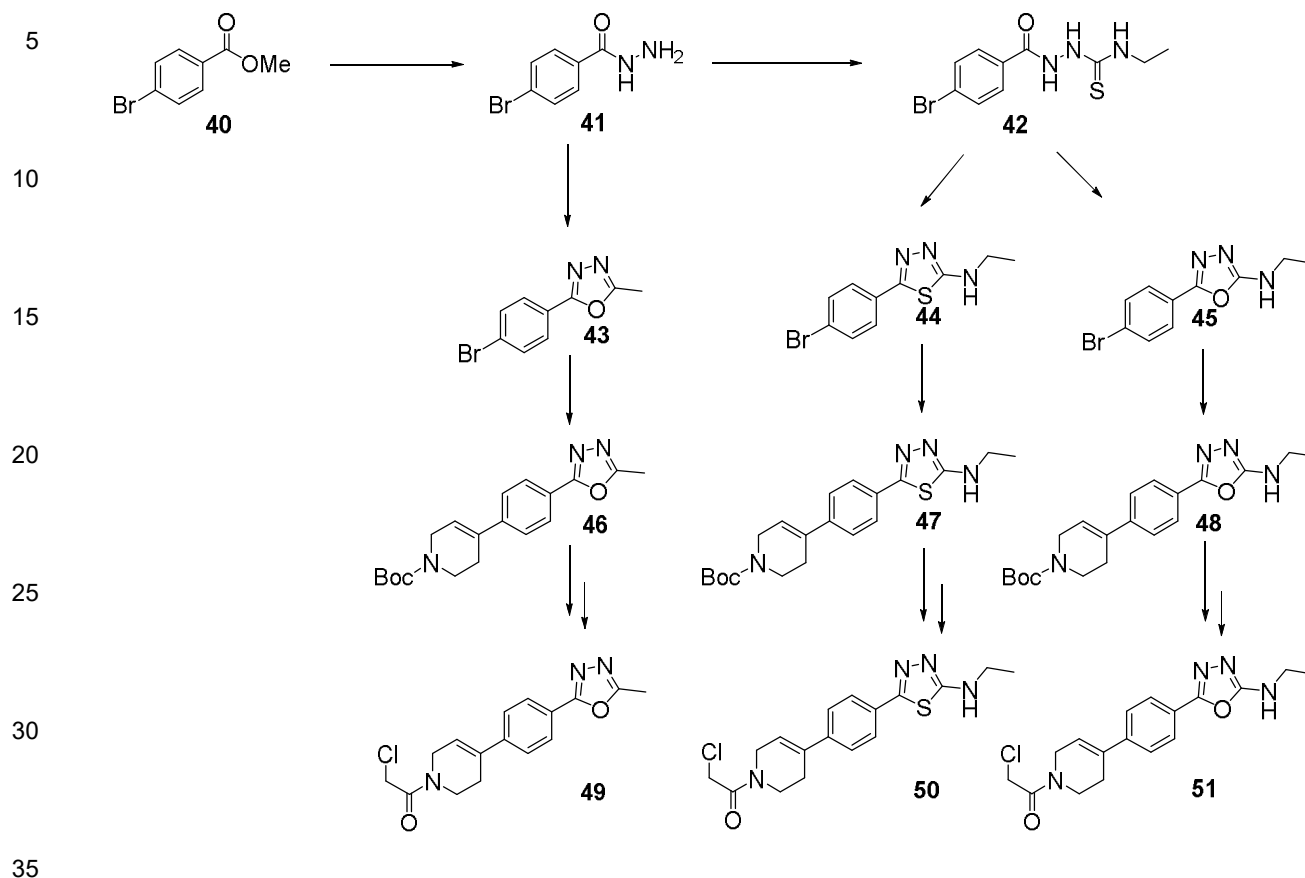
Los compuestos de estructuras **27** y **29** pueden prepararse como se muestra en el esquema 5. Un compuesto de estructura **21** puede estar protegido con un grupo protector adecuado (PG_1). En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **21** puede hacerse reaccionar con cloruro de tritilo en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo) con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **22** se puede hacer reaccionar con mCPBA seguido de $POCl_3$ y PCl_5 para preparar el compuesto de estructura **23**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **23** se puede hacer reaccionar con un reactivo halógeno electrofílico para preparar el compuesto de estructura **24**, donde X es Br o I. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **18** se puede hacer reaccionar con yodo en presencia de hidróxido de potasio en un disolvente adecuado para preparar el compuesto de estructura **24** donde X es I, o el compuesto de estructura **23** se puede hacer reaccionar con NBS en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **24** donde X es Br. En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **5** y los compuestos de estructura **24** se puede hacer reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki usando un catalizador de paladio adecuado y una base en un disolvente adecuado para preparar los compuestos de estructura **25**. Un ejemplo de un catalizador de paladio adecuado es el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), un ejemplo de un disolvente adecuado es diclorometano y un ejemplo de una base adecuada es carbonato de potasio. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, y la reacción se puede llevar a cabo con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **25** y los compuestos de estructuras **11A** u **11B** ($PG_2 = \text{Boc}$ o Cbz) se puede hacer reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald usando un catalizador de paladio adecuado y un disolvente adecuado con calentamiento opcional para preparar los compuestos de estructuras **26** o **28**. En alguna realización, cuando PG_2 es Boc, el grupo Boc se puede eliminar con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado (tal como diclorometano). En algunas realizaciones, cuando PG_2 es Cbz, el grupo Cbz se puede eliminar en condiciones de hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono en un disolvente adecuado (tal como metanol) seguido de la retirada de PG_1 en condiciones ácidas para preparar los compuestos de estructuras **27** o **29**.

Esquema 6



En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **36** y **39** pueden prepararse como se describe en el esquema 6. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **30** puede hacerse reaccionar con gas de ácido clorhídrico en un alcohol (tal como etanol) para preparar el compuesto de estructura **31**. En algunas realizaciones, el compuesto **31** puede hacerse reaccionar con una hidrazina sustituida en un disolvente alcohólico (tal como metanol) en presencia de una base (tal como bicarbonato de sodio) para preparar los compuestos de estructura **32**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **32** pueden ciclarse formando un anillo de triazol en presencia de ácido fórmico para preparar los compuestos de estructura **33**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **33** pueden hacerse reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki utilizando un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, un catalizador de paladio es el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) para preparar los compuestos de estructura **34**. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, y la reacción se puede llevar a cabo con calentamiento opcional. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **33** se puede hacer reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald usando un catalizador de paladio adecuado y un disolvente adecuado con calentamiento opcional para preparar los compuestos de estructura **37**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **34** o **37** pueden hacerse reaccionar con un ácido (como el ácido clorhídrico) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano) para preparar los compuestos de estructuras **35** o **38**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **35** o **38** pueden hacerse reaccionar con cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) para preparar los compuestos de estructuras **36** y **39** donde R es un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Esquema 7

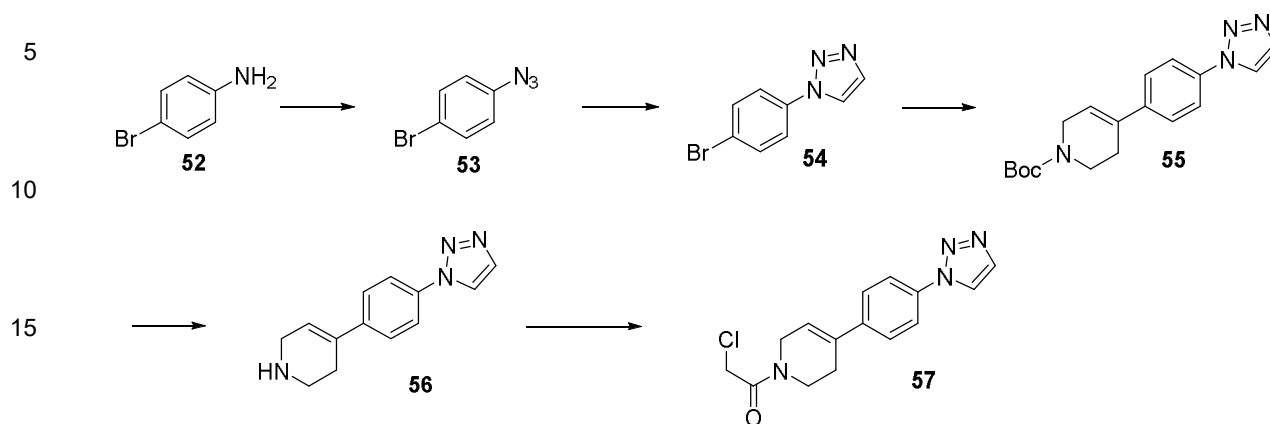


Los compuestos de estructuras **49**, **50** y **51** se pueden preparar como se proporciona en el esquema 7. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **40** puede hacerse reaccionar con hidrato de hidrazina en un disolvente adecuado (tal como metanol) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **41**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **41** puede hacerse reaccionar con 1,1,1-trietoxietano, cloruro de amonio en disolvente adecuado (tal como etanol) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **43**. En otras realizaciones, el compuesto de estructura **41** puede hacerse reaccionar con isotiocianato de etilo en presencia de una base (tal como trimetilamina) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) para preparar el compuesto de estructura **42**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **42** puede hacerse reaccionar con cloruro de tosilo en presencia de una base (tal como trimetilamina) en un disolvente adecuado para preparar el compuesto de estructura **44**. Alternativamente, el compuesto de estructura **42** puede hacerse reaccionar con EDC en un disolvente adecuado (tal como sulfóxido de dimetilo) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **45**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **43**, **44** y **45** se pueden hacer reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para preparar el compuesto de estructuras **46**, **47** y **48**. En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **43**, **44** y **45** pueden acoplarse con éster borónico (tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo) en presencia de un catalizador de paladio (tal como el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]dicloropaladio(II)) con diclorometano y una base (tal como carbonato de potasio) en una mezcla de disolventes (tales como 1,2-dimetoxietano y agua) con calentamiento opcional. En algunas realizaciones los compuestos de estructuras **46**, **47** y **48** pueden desprotegerse utilizando un ácido (tal como ácido clorhídrico) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano). En algunas realizaciones, los compuestos de estructuras **49**, **50** y **51** se pueden preparar usando procedimientos similares para preparar los compuestos de estructuras **36** y **39** usando cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano).

40
45
50
55
60

65

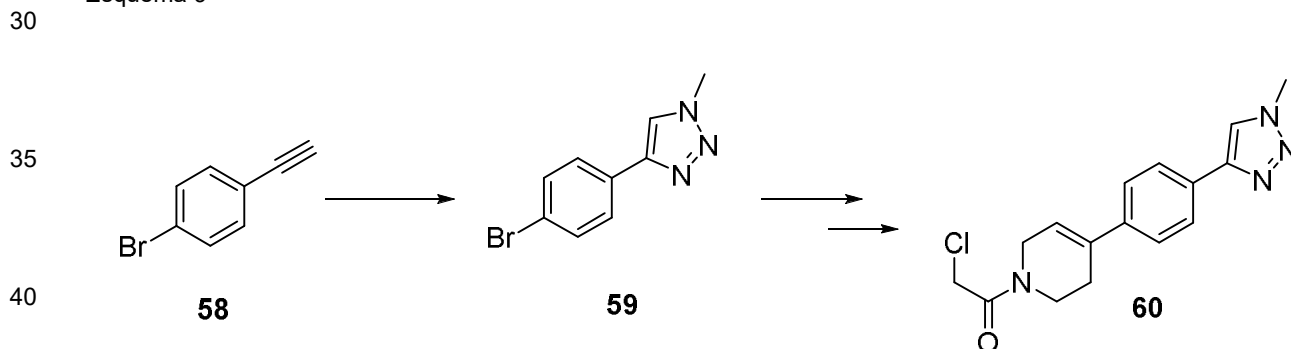
Esquema 8



25

El compuesto de estructura **57** puede prepararse como se indica en el esquema 8. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **52** se puede hacer reaccionar con nitrito de sodio, clorhidrato seguido de azida de sodio para preparar el compuesto de estructura **53**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **53** se puede hacer reaccionar con trimetilsilil acetileno, ascorbato de sodio, sulfato de cobre (II) en un disolvente adecuado (tal como una mezcla de alcohol t-butílico y agua) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **54**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **54** puede convertirse en el compuesto de estructura **57** utilizando procedimientos similares a los utilizados para preparar los compuestos de estructuras **36** y **39** como se resume en el esquema 6.

Esquema 9



45

El compuesto de estructura **60** puede prepararse como se describe en el esquema 9. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **58** se puede hacer reaccionar con azida de sodio, ascorbato de sodio, yodometano en presencia de yoduro de cobre (I) en agua con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **59**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **59** se puede convertir en el compuesto de estructura **60** utilizando procedimientos similares a los utilizados para preparar los compuestos de estructuras **36** y **39** como se resume en el esquema 6.

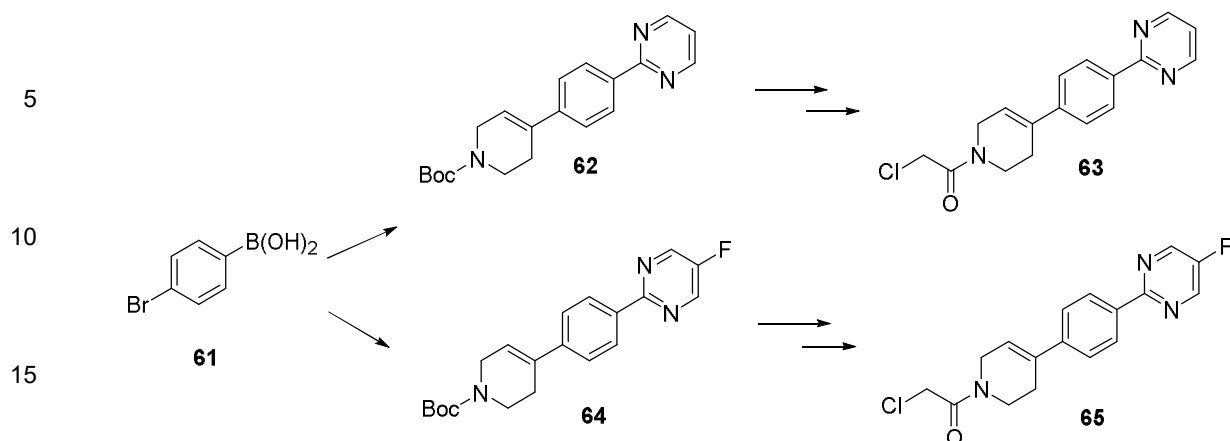
50

Esquema 10

55

60

65



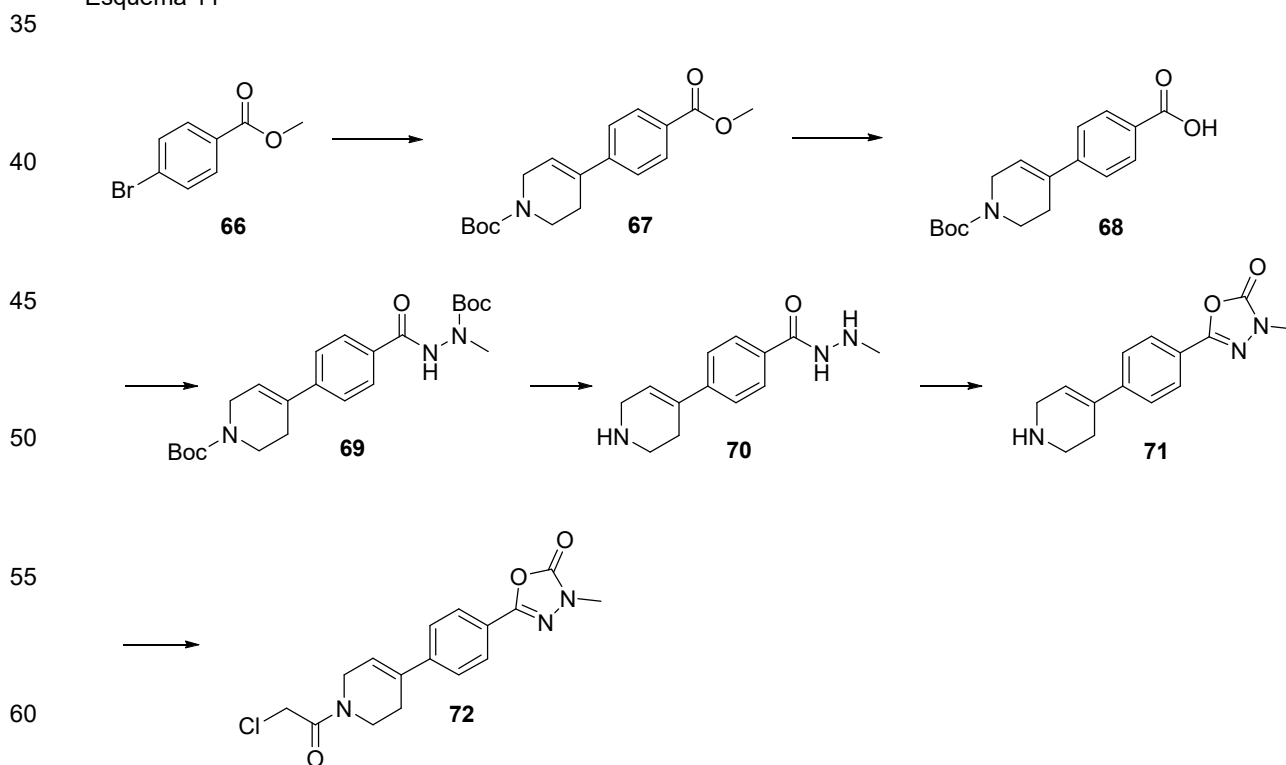
20

25

30

Los compuestos de estructuras **63** y **65** se pueden preparar usando procedimientos se resume en el esquema 10. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **61** puede acoplarse con 2-bromopirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en presencia de un catalizador de paladio (tal como el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) con diclorometano y una base (tal como carbonato de cesio) en una mezcla de disolventes (tal como 1,2-dimetoxietano y agua) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **62**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructuras **62** puede desprotegerse utilizando un ácido (tal como ácido clorhídrico) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano). En algunas realizaciones, el compuesto desprotegido de estructura **62** puede convertirse en el compuesto de estructura **63** utilizando métodos similares a los utilizados para preparar los compuestos de estructuras **36** y **39** usando cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano). En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **65** se puede preparar usando métodos similares a los utilizados para preparar el compuesto de estructura **63**.

Esquema 11



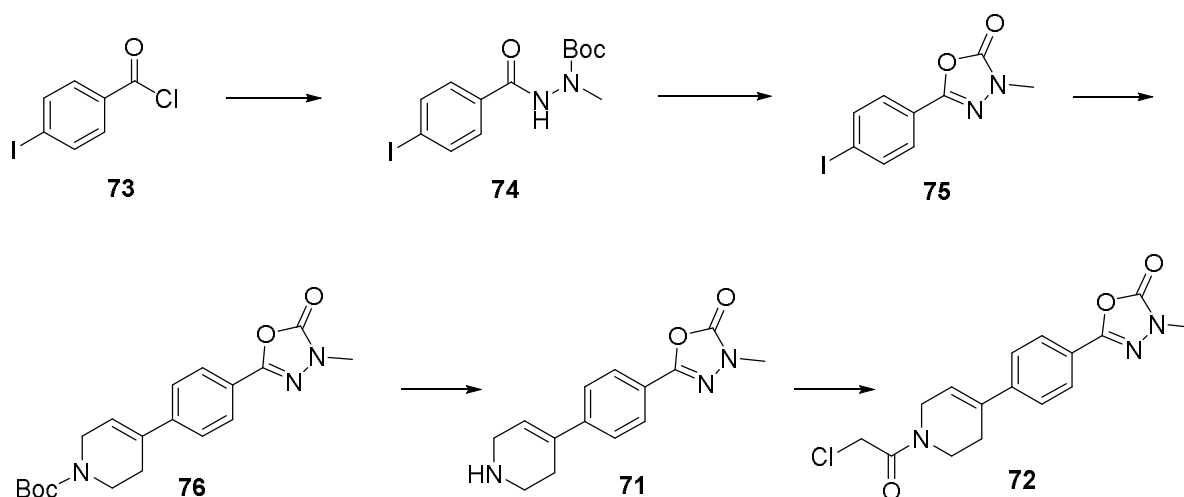
65

Los compuestos de estructuras **72** pueden prepararse como se describe en el esquema 11. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **67** se puede preparar utilizando condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. En algunas

realizaciones, el compuesto de estructura **66** puede acoplarse con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en presencia de catalizador de paladio (tal como dicloruro de bistrifenilfosfinpaladio(II)) y una base (tal como carbonato de cesio) en una mezcla de disolventes (tal como 1,2-dimetoxietano y agua) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **67**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **67** se puede hacer reaccionar con hidróxido de litio en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano y agua) para preparar el compuesto de estructura **68**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **68** puede hacerse reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol seguido de 1-metilhidrazin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **69**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **69** se puede hacer reaccionar en ácido clorhídrico en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano). En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **70** se puede tratar con un reactivo adecuado (tal como carbonato de bis(triclorometilo) y una base (tal como trimetilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) para preparar el compuesto de estructura **71**.

En algunas realizaciones, el compuesto de **71** puede convertirse en compuesto de estructura **72** utilizando métodos similares a los de la preparación del compuesto de estructura **36** y **39** como se resume en el esquema 6.

Esquema 12



Alternativamente, los compuestos de estructuras **71** y **72** pueden prepararse como se describe en el esquema 12. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **73** puede hacerse reaccionar con 1-metilhidrazin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) y en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) para preparar un compuesto de estructura **74**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **74** puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuado (tal como 4-nitrofenilcloroformiato) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) para preparar el compuesto de estructura **75**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **75** se puede preparar utilizando condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **75** se puede acoplar con (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en presencia de catalizador de paladio (tal como dicloruro de bistrifenilfosfinpaladio (II)) y una base (tal como carbonato de cesio) en una mezcla de disolventes (tal como 1,2-dimetoxietano y agua) con calentamiento opcional para preparar el compuesto de estructura **76**. En algunas realizaciones, el compuesto de estructura **76** se puede convertir en el compuesto de estructura **72** como se describe en el esquema 6. A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de estos son elegidos por un experto en el campo para obtener restos y/o compuestos estables.

Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un vehículo, diluyente, excipiente o una combinación de estos farmacéuticamente aceptables.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en la presente descripción con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas pueden

5 obtenerse también haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Por lo general, las composiciones farmacéuticas se adaptarán de forma específica a la vía de administración prevista específica.

La expresión “fisiológicamente aceptable” define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto ni causa daño o lesión apreciable a un animal al que se pretende suministrar la composición.

10 Como se usa en la presente descripción, un “vehículo” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitarse a, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo usado comúnmente que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un individuo.

15 Como se usa en la presente descripción, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, se puede usar un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se va a administrar mediante inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitarse a, solución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

20 Como se usa en la presente descripción, un “excipiente” se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitarse a, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse a un paciente humano *per se* o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de estos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos descritos en la presente descripción son conocidas por los expertos en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, formación de grageas, proceso de levigado, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr la finalidad deseada. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

35 Existen muchas técnicas para administrar un compuesto en la técnica incluyendo, aunque no de forma limitativa, administración por vía oral, rectal, pulmonar, tópica, aerosol, inyección y parenteral, incluidas inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

40 También se puede administrar el compuesto de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección o implantación del compuesto directamente en la zona afectada, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas serán dirigidos a y recogidos selectivamente por el órgano. Por ejemplo, puede ser deseable el suministro intranasal o pulmonar para abordar una infección respiratoria.

45 Como se describe en la presente descripción, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse mediante una variedad de métodos. En algunos de los métodos descritos en la presente descripción, la administración puede ser por inyección, infusión y/o administración intravenosa en el transcurso de 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas o más, o cualquier tiempo intermedio. Otros métodos descritos en la presente descripción pueden incluir la administración por vía oral, intravenosa o intraperitoneal a un individuo que lo necesite, por ejemplo, a un individuo para tratar un cáncer descrito en la presente descripción, sensible a un inhibidor de ERK.

50 Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender por ejemplo papel de aluminio o de metal, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para su administración. El envase o dispensador puede estar acompañado, además, de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, reflejando la nota la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration para fármacos con receta o la inserción del producto aprobada. Las composiciones que pueden incluir un

compuesto descrito en la presente descripción formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una condición indicada.

Usos de los compuestos descritos

5 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar y/o tratar un cáncer descrito en la presente descripción. Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para usar en la mejora y/o tratamiento de un cáncer descrito en la presente descripción.

15 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), para usar cuando el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en la presente descripción. Otras realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento o un tumor maligno, donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en la presente descripción.

20 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para usar en la mejora o tratamiento de un cáncer descrito en la presente descripción.

25 Otras realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un crecimiento o tumor maligno debido a un cáncer descrito en la presente descripción.

30 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2 en una muestra que incluye una célula cancerosa de un cáncer descrito en la presente descripción. Otras realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para usar en la inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2.

35 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren al uso de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en la presente descripción que puede incluir la inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2.

40 Algunas realizaciones descritas en la presente descripción se refieren a un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para usar en la mejora o tratamiento de un cáncer descrito en la presente descripción al inhibir la actividad de ERK1 y/o ERK2.

45 Los ejemplos de cánceres adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa: cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas, véase Adjei, A.A., "The role of mitogen-activated ERK-kinase inhibitors in lung cancer therapy" Clin. Lung. Cancer (2005) 7(3):221-223 y Roberts et al., "Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer" Oncogene (2007) 26(22):3291-3310), cánceres de páncreas (p. ej., carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, ver, Hayes, et al., "Long-Term ERK Inhibition in KRAS-Mutant Pancreatic Cancer Is Associated with MYC Degradation and Senescence-like Growth Suppression" Cancer Cell (2016) 29(1):75-89 y Morris et al., "Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors" Cancer Discov (2013) 3(7):742-750), cánceres de colon (p. ej., carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon, ver Fang et al., "The MAPK signalling pathways and colorectal cancer" Lancet Oncol (2005) 6(5):322-327), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), CML, y CMML, ver Steelman et al., "Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy" Leukemia (2011) 25(7):1080-1094), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga (ver Noguchi et al., "Replacement treatment with microRNA-143 and -145 induces synergistic inhibition of the growth of human bladder cancer cells by regulating PI3K/Akt and MAPK signaling pathways" Cancer Lett (2013) 328(2):353-361), carcinoma epidermal (ver Khavari et al., "Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia" Cell Cycle (2007) 6(23):2928-2931), melanoma (ver Morris et al., "Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors" Cancer Discov (2013) 3(7):742-750),

cáncer de pecho (ver Maiello et al., “EGFR and MEK Blockade in Triple Negative Breast Cancer Cells” *J Cell Biochem* (2015) 116(12):2778-2785), cáncer de próstata (ver Rodríguez-Berriguete et al., “Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: a study in normal and pathological human prostate gland” *Eur Cytokine Netw* (2010) 21(4):251-250), cánceres de cabeza y cuello (p. ej., cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, ver Jiménez et al., “Mechanisms of Invasion in Head and Neck Cancer” *Arch Pathol Lab Med* (2015) 139(11):1334-1348), cáncer de ovario (ver Sheppard et al., “Synergistic inhibition of ovarian cancer cell growth by combining selective PI3K/mTOR and RAS/ERK pathway inhibitors” *Eur J Cancer* (2013) 49(18):3936-3944), cánceres de cerebro (p. ej., gliomas, tales como gliomablastoma multiforme, ver Chen et al., “Glioma cell proliferation controlled by ERK activity-dependent surface expression of PDGFRA” *PLoS One* (2014) 9(1):e87281), cánceres de origen mesenquimal (p. ej., fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas, ver Buonata et al., “ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition” *Cancer Res* (2014) 74(1):309-319), sarcomas (ver Serrano et al., “RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas” *Cancer* (2016) 122(1):99-107), tetracarcinomas (ver Chambers et al., “Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells” *Oncogene* (2004) 23(43):7150-7160), neuroblastomas (ver Vieira y col., “LGR5 regulates pro-survival MEK/ERK and proliferative Wnt/ β -catenin signalling in neuroblastoma” *Oncotarget* (2015) 6(37):40053-40067), carcinomas de riñón (ver Chen et al., “Expression and prognostic role of MEKK3 and pERK in patients with renal clear cell carcinoma Asian Pac J Cancer Prev” (2015) 16(6):2495-2499), hepatomas (ver Huang et al., “Apelin-13 induces autophagy in hepatoma HepG2 cells through ERK1/2 signaling pathway-dependent upregulation of Beclin1” *Oncol Lett* (2016) 11(2):1051-1056), linfoma no Hodgkin (ver Carlo-Stella et al., “Sorafenib inhibits lymphoma xenografts by targeting MAPK/ERK and AKT pathways in tumor and vascular cells” *PLoS One* (2013) 8(4):e61603), mieloma múltiple (ver Jin et al., “USO1 promotes tumor progression via activating Erk pathway in multiple myeloma cells” *Biomed Pharmacother* (2016) 78:264-271), carcinoma de tiroides anaplásico (ver Milosevic et al., “Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma” *Transl Res* (2014) 164(5):411-423) y neurofibromatosis (NF-1) (ver Wang et al., “ERK inhibition rescues defects in fate specification of Nf1-deficient neural progenitors and brain abnormalities” *Cell* (2012) 150(4):816-830).

El o los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que pueden usarse, puede(n) ser cualquiera de las realizaciones descritas en los párrafos [0081]-[0104].

Como se usa en la presente descripción, un “individuo” se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. “Animal” incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente tales como pescado, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, sin limitarse a, ratones, ratas, conejos, cobayos, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios, y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el individuo puede ser humano. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un niño y/o un bebé, por ejemplo, un niño o un bebé con fiebre. En otras realizaciones, el individuo puede ser un adulto.

Como se usa en la presente descripción, los términos “ratar”, “que trata”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no significan necesariamente la cura total o la supresión total de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntomas no deseados de una enfermedad o afección, en cualquier grado, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o aspecto del individuo y puede influir positivamente en uno o más síntomas o aspectos de la enfermedad influyendo al mismo tiempo en otros aspectos de la enfermedad o sistemas no relacionados que pueden considerarse no deseables.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se utilizan para indicar una cantidad de un compuesto activo o un agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto puede ser la cantidad necesaria para tratar, aliviar o mejorar uno o más síntomas o condiciones de la enfermedad o prolongar la supervivencia del individuo tratado. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se esté tratando. La determinación de una cantidad eficaz está comprendida dentro de la capacidad del experto en la técnica, considerando la descripción proporcionada en la presente descripción.

Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto, o radiación, es la cantidad que da lugar a: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) la estabilización a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor. En el tratamiento de cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas) una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que alivia o elimina la tos, dificultades para respirar y/o dolor. Como otro ejemplo, una cantidad eficaz, o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ERK es la cantidad que resulta en la reducción de la actividad de ERK (ERK1 y/o ERK2) y/o fosforilación. La reducción en la actividad de ERK es conocida por los expertos en la técnica y se puede determinar mediante el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como RSK1,2 fosforilado y ERK1,2 fosforilado y/o el perfil de expresión de genes (ARNm).

La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en la presente descripción requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluidos los seres humanos, que se vaya a tratar y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un

efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, medicación concomitante y otros factores que los expertos en la técnica médica reconocerán.

Diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar un cáncer son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, la reducción, el alivio o la desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, la reducción del tamaño del tumor, la eliminación del tumor, y/o la estabilización a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor.

Como resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosificación *in vivo* útil que se va a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, peso, gravedad de la afección y de las especies de mamífero tratado, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser lograda por un experto en la técnica usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosificaciones pueden basarse y calcularse en función del área de superficie del paciente, tal como lo entienden los expertos en la técnica. Aunque la dosificación exacta se determinará dependiendo de la base del fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden realizar algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3.000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, p. ej. de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser una única o una serie de dos o más proporcionadas en el curso de uno o más días, según sea necesario por el individuo. En algunas realizaciones, los compuestos serán administrados durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

En los casos donde se han establecido dosis humanas para compuestos para al menos alguna afección, se pueden utilizar las mismas dosificaciones, o dosificaciones de aproximadamente 0,1 % y 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente 25 % y 250 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se establezca dosificación humana, como será el caso de las composiciones farmacéutica recién descubiertas, se puede inferir una dosificación humana adecuada de valores ED_{50} o ID_{50} , u otros valores adecuados derivados de estudios *in vivo* o *in vitro*, como quedará cualificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, se pueden calcular dosificaciones como base libre. Como comprenderán los expertos en la técnica, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente descripción en cantidades que superen, o incluso superen con creces, el intervalo de dosificación preferido antes mencionado para tratar eficazmente y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad e intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente obteniéndose niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o una concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 10-90 % del tiempo, preferiblemente, entre 30 y 90 % y, con la máxima preferencia, entre 50 y 90 % del tiempo. En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Debe observarse que el médico de asistencia sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración por razones de toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico de asistencia también sabrá ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no hubiera sido la adecuada (descartando la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y a la vía de administración. La severidad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, por métodos estándar de evaluación de pronóstico. Además, la dosis y tal vez la frecuencia de dosificación también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente individual. Se puede usar un programa comparable al descrito anteriormente en medicina veterinaria.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden evaluarse para determinar la eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un determinado compuesto o de un subconjunto de los compuestos que comparten determinados restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* para una línea celular, tal como un mamífero, y preferiblemente una línea celular humana. Los resultados de estos estudios son, frecuentemente, predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de los compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, puede determinarse utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos

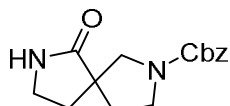
humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede guiarse por el estado de la técnica para escoger un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen adecuado.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se describen en mayor detalle realizaciones adicionales, con las que no se pretende limitar en modo alguno el alcance de las reivindicaciones.

Producto intermedio 1

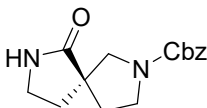
6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (4,5 g, 25,48 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (50 ml) y agua (50 ml) se añadió bicarbonato de sodio (4,28 g, 50,96 mmol), seguido de cloroformiato de bencilo (5,46 ml, 38,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante gel de sílice (100-200 mesh, metanol al 2-3 % en diclorometano) para obtener 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (4,5 g, 16,42 mmol, 65 %) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 275,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 1A

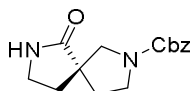
(R)-6-oxo-2,6 diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo



Se sometió 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo racémico (producto intermedio 1) (2,89 g) a separación de SFC quiral (Chiralpak AD-H (250 X 4,6) mm, 5u, 100 % metanol) para obtener (R)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (1,25 g) como el primer pico eluido (RT = 2,4 min) con 99,8 % ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,27 (m, 5H), 5,87 (br s, 1H), 5,14 (d, J=2,4 Hz, 2H), 3,78-3,57 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 2,33-2,01 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 1H). LCMS: 275,09 [M+H]⁺.

Producto intermedio 1B

(S)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo



Se sometió 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1) (2,89 g) a separación de SFC quiral (Chiralpak AD-H (250 X 4,6) mm, 5u, 100 % metanol) para obtener (S)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (1,25 g) como el segundo pico eluido (RT = 6,18 min) con 99,0 % ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,23 (m, 5H), 5,81 (br s, 1H), 5,14 (d, J=2,4 Hz, 2H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 2,33-2,01 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 1H). LCMS: 275,09 [M+H]⁺.

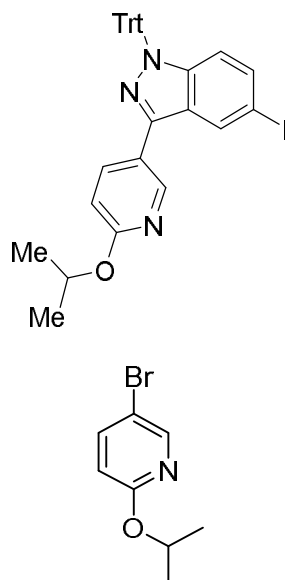
Producto intermedio 2

5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol

5

10

15



20

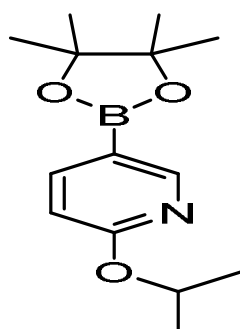
25

Etapa 1: 5-bromo-2-isopropoxipiridina: Se añadió 2-yodopropano (64,3 ml, 646,6 mmol) gota a gota a una solución de 5-bromopiridin-2-ol (75 g, 431,1 mmol) y carbonato de potasio (178,7 g, 1.293 mmol) en DMF (750 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La evolución de la reacción se monitorizó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-bromo-2-isopropoxipiridina bruta (60 g, 64 %) en forma de un sólido amarillo claro. El producto bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LCMS: 216,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

45

50



55

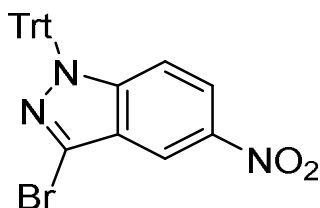
60

Etapa 2: 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina: Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a una mezcla de 5-bromo-2-isopropoxipiridina (60 g, 277,6 mmol), acetato de potasio (81,8 g, 833,02 mmol) y bis(pinacolato)diboro (77,54 g, 305,36 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de completar la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mesh) elución iniciada con acetato de etilo 1-10 % en éter de petróleo (PE) para obtener 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (55 g, 75 %) en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 1,34-1,32 (m, 18H).

65

5

10



15

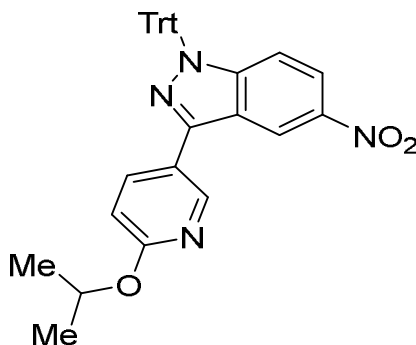
20

Etapa 3: 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol: Se añadió cloruro de tritilo (155,4 g, 557,8 mmol) a una solución de 3-bromo-5-nitro-1H-indazol (150 g, 619,8 mmol) y carbonato de potasio (411,1 g, 2.975 mmol) en CH₃CN (3 l). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La evolución de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (1,5 l). La mezcla se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante lavado con metanol para obtener 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (150 g, 50 %) en forma de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,33-7,27 (m, 9H), 7,20-7,16 (m, 6H), 6,42 (d, 1H).

25

30

35



40

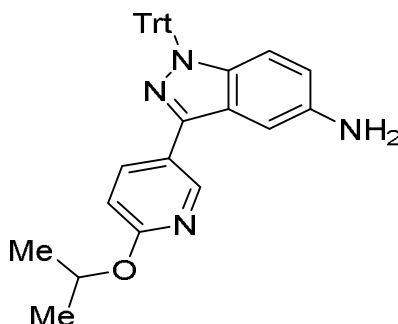
45

Etapa 4: 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol: Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (17,06 g, 20,90 mmol) a una solución de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol y carbonato de potasio (144,4 g, 1.045 mmol) en una mezcla de DME (550 ml) y agua (100 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de completar la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mesh) con acetato de etilo al 5-15 % en PE para obtener 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (60 g, 53 %) en forma de un sólido rosa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,31-7,30 (m, 9H), 7,22-7,20 (m, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 1,40 (d, 6H). LCMS: 541,6 [M+H]⁺.

50

55

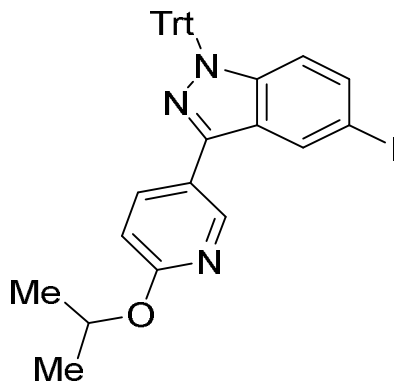
60



65

Etapa 5: 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-amina: Se añadió una solución de 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (45 g, 83,2 mmol) en una mezcla de tolueno (250 ml) y metanol (250 ml) a paladio al 10 % sobre carbono (11,25 g), y la mezcla se hidrogenó a ta durante 16 h. La evolución de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho

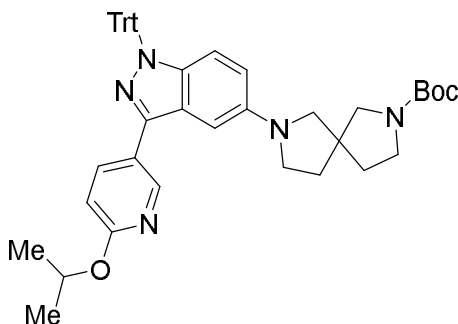
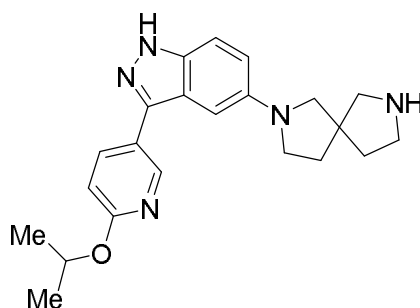
de celita y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para obtener 35 g de producto bruto que se recristalizó a partir de metanol para obtener 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-amina (28 g, 66 %) en forma de un sólido rosa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,26-7,25 (m, 15h), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,36 (d, 6H). LCMS: 511,29 [M+H]⁺.



Etapla 6: 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol: Una mezcla de 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-amina (1,02 g, 2,0 mmol) en HCl concentrado (3,0 ml) y agua (9,0 ml) se enfrió hasta una temperatura de -10 °C a 0 °C, y se añadió NaNO₂ (0,36 g, 5,21 mmol). La mezcla se agitó hasta consumirse el material de partida. A continuación, la mezcla se añadió gota a gota a la mezcla de NaI (2,0 g, 13,34 mmol) y CuI (220 mg, 1,15 mmol) en agua (30 ml). Esta mezcla se agitó a ta durante 15 h. Después de completar la reacción, la mezcla se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo 0-30 % en hexano) para obtener 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol (800 mg, 65 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 -7,31 (m, 16H), 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 1,42 (d, J=7,2 Hz, 6H).

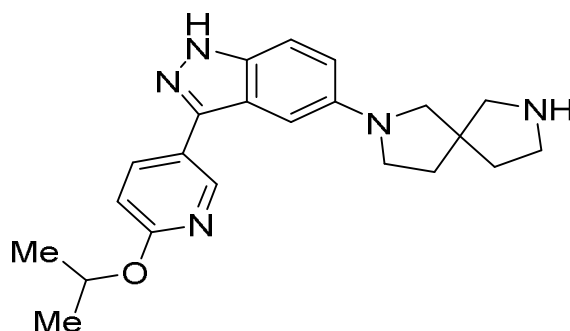
Producto intermedio 3

2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano



Etapla 1: 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un tubo de Schlenk resellable secado a la llama con 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-

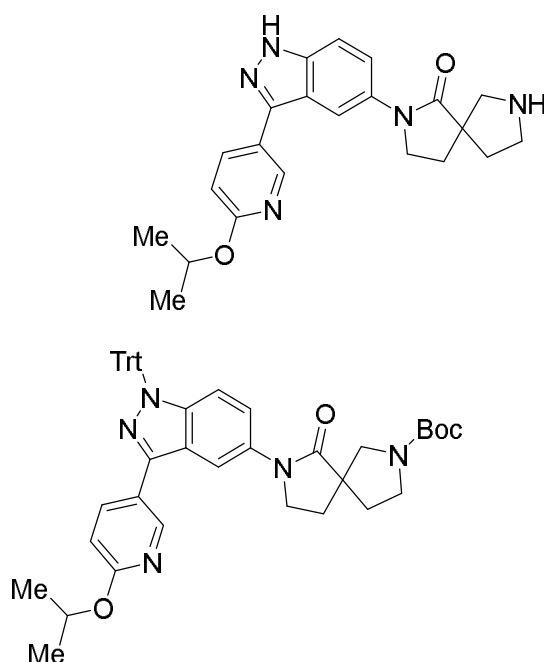
indazol (producto intermedio 2) (1,0 g, 1,608 mmol), 2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (436 mg, 1,93 mmol), Pd(OAc)₂ (36 mg, 0,16 mmol), Xantfos (183 mg, 0,32 mmol) y Cs₂CO₃ (587 mg, 4,2 mmol) en dioxano (5,0 ml). El tubo se purgó con argón y se selló. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, y a continuación se diluyó con diclorometano (10 ml), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexano) para obtener 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (574 mg, 49 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 17H), 6,80 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,34 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,29-3,47 (m, 8H), 1,91 -1,95 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (d, J=7,2 Hz, 6H).



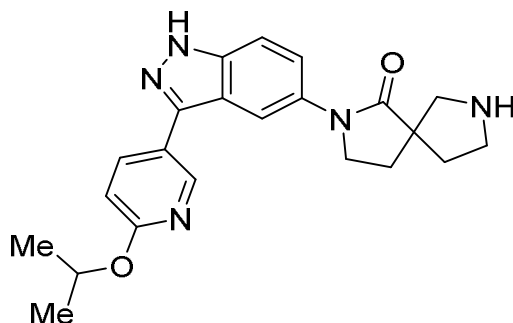
Etap 2: 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano: Una solución de 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0,165 g, 0,229 mmol) en DCM (1,019 ml) se trató con TFA (0,340 ml) y agua (0,170 ml). La solución se dejó en agitación a ta durante la noche seguido del tratamiento con TFA adicional (1,02 ml). Después de 6h, la solución se enfrió a 0° y se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado y se diluyó adicionalmente a continuación con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el producto bruto, el cual se purificó adicionalmente por columna de gel de sílice (0-10 % metanol (contiene NH₃ 7N)/DCM) para proporcionar el producto (61,6 mg, 71 %) en forma de un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (br s, 1 H), 8,70 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,68, 2,45 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 9,05 Hz, 1 H), 6,83-6,92 (m, 2 H), 6,77-6,83 (m, 1 H), 5,32 (quin, J = 6,14 Hz, 1 H), 3,34-3,42 (m, 2 H), 3,11-3,30 (m, 3 H), 2,83-3,00 (m, 2 H), 2,65-2,77 (m, 2 H), 1,86-2,02 (m, 2 H), 1,63-1,85 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,11 Hz, 6 H). LCMS: 378,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4

2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



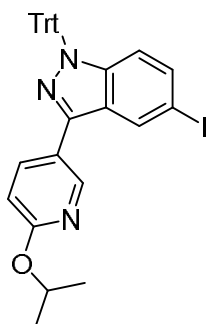
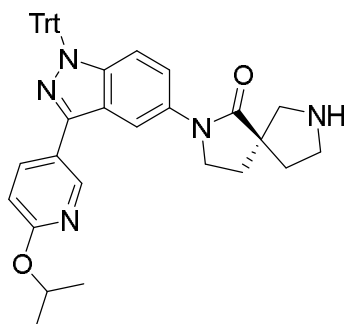
Etapa 1: 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un tubo de Schlenk resellable secado a la llama con 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol (producto intermedio 2) (1,0 g, 1,608 mmol), 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (463 mg, 1,93 mmol), CuI (31 mg, 0,10 mmol), CsF (610 mg, 4,2 mmol) y N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (28 mg, 0,32 mmol) en ACN anhidro (5,0 ml). A continuación, el tubo se purgó con argón y se selló. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se diluyó con diclorometano (10 ml), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo 0-20 % en DCM para producir 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 39 %). LCMS: 734,3 [M+H]⁺.



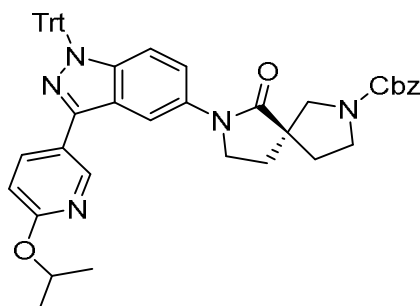
Etapa 2: 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto base se preparó siguiendo un procedimiento descrito para el producto intermedio 3, utilizando 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo en la etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,33 (sep, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,94- 3,86 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 4H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). LCMS: 392,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 5

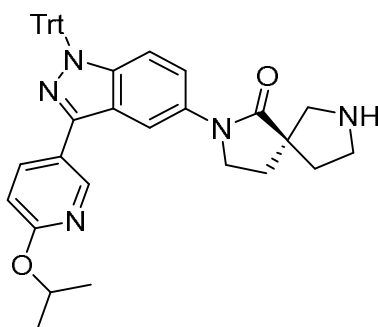
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



Etapa 1: 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol: A una solución agitada de 3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-amina (1,2 g, 2,35 mmol) en HCl conc. (6 ml) y agua (12 ml) se enfrió a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió nitrito de sodio (0,422 g, 6,11 mmol). La mezcla se agitó hasta que se determinó el consumo del material de partida mediante monitorización por TLC. La mezcla se añadió después gota a gota a la mezcla de yoduro de sodio (2,35 g, 15,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (257 mg, 1,35 mmol) en agua (12 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua (15 ml) a la mezcla. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 3 % en hexano como eluyente para obtener 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol (850 mg, 1,36 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,08-7,91 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 8H), 7,24-7,18 (m, 7H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,49-5,22 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LCMS: 622,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 2: (R)-7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol (500 mg, 0,805 mmol) y (R)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1A) (0,220 mg, 0,805 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (10 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (2,62 g, 18,98 mmol) seguido de fosfato de potasio (341 mg, 1,61 mmol). La solución se desgasificó durante 30 min y, a continuación, se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 36 h. La mezcla se enfrió hasta ta, y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener (R)-7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,325 mmol, 40 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (br d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,27 (m, 15H), 7,24-7,17 (m, 6H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,31 (td, $J = 6,1, 12,4$ Hz, 1H), 5,08 (br d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 3,88 (br t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,64-3,33 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,97 (br d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LCMS: 768,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 3: (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución de (R)-7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (1 g, 1,302 mmol) en tolueno (6,51 ml) y metanol (6,51 ml) se añadió HCl ac. (6,51 ml, 13,02 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno/ciclos de vacío (3x). Se añadió Pd/C (0,139 g, 0,130 mmol) en una parte, y se colocó un balón de hidrógeno en el matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 días. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celita y se lavó con metanol. Los disolventes se eliminaron para obtener clorhidrato de (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (1,1 g, 1,736 mmol, 133 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 9H), 7,30-7,23 (m, 6H), 6,88 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,3-5,25 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,88-2,79 (m, 4H), 2,20-1,97 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LCMS: 634,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

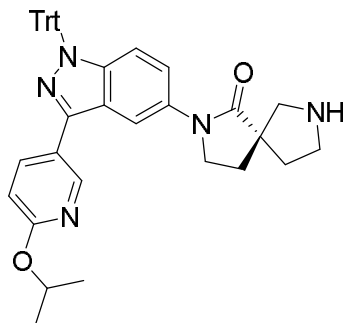
Producto intermedio 6

(R)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

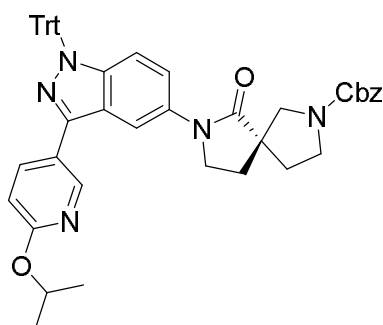
15



20

25

30

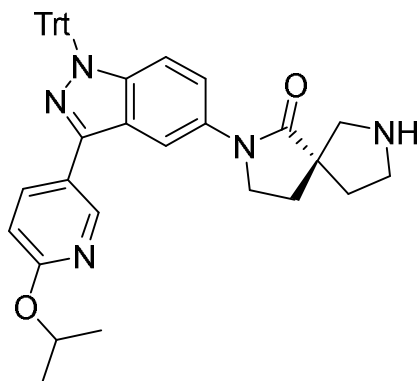


Etapa 1: (S)-7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el producto intermedio 5, utilizando 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol y producto intermedio 1, en la etapa 2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,27 (m, 15H), 7,25-7,18 (m, 6H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,31 (td, *J* = 6,2, 12,5 Hz, 1H), 5,08 (br d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,88 (br t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,64-3,35 (m, 4H), 2,23-1,83 (m, 4H), 1,32 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H). LCMS: 768,3 [M+H]⁺.

40

45

50



55

Etapa 2: (R)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 5, utilizando (S)-7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo en la etapa 3. LCMS: 634,30 [M+H]⁺.

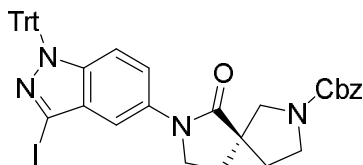
60

Producto intermedio 7

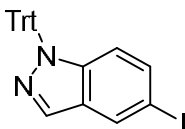
(R)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo

65

5



10

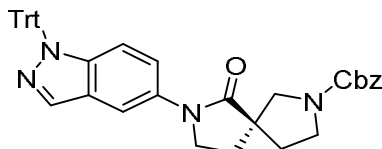


15

Etapa 1: 5-yodo-1-tritil-1H-indazol: A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (20 g, 81,95 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0 °C-5 °C, se añadió carbonato de potasio (56,62 g, 409,7 mmol), seguido de cloruro de tritilo (79,96 g, 286,82 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando hexano al 100 % como eluyente para obtener 5-yodo-1-tritil-1H-indazol (30,0 g, 61,72 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 9H), 7,21-7,10 (m, 6H).

25

30



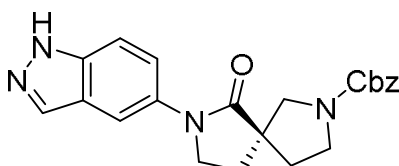
35

Etapa 2: (R)-6-oxo-7-(1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 5-yodo-1-tritil-1H-indazol (17,73 g, 36,49 mmol), (R)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1A) (10,0 g, 36,49 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (200 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,694 g, 3,64 mmol) seguido de fosfato de potasio (15,49 g, 72,98 mmol). La solución se desgasificó durante 30 min y a continuación se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener (R)-6-oxo-7-(1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (18,0 g, 28,48 mmol, 78 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 14H), 7,08 (dd, J = 2,9, 7,0 Hz, 6H), 5,09 (s, 2H), 3,83 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68-3,35 (m, 4H), 2,15 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H). LCMS: 632,9 [M+H]⁺.

40

45

50

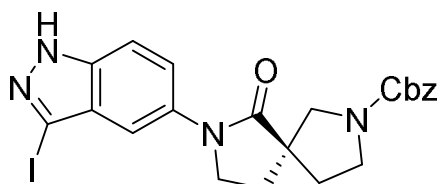


55

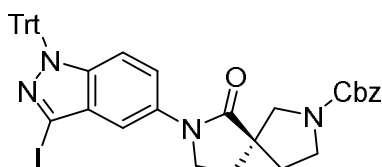
Etapa 3: (R)-7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A un 6-oxo-7-(1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (18,0 g, 28,48 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C-5 °C, se añadió ácido trifluoacético (70 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 250 ml), se secaron y se concentraron para obtener un sólido. El sólido se lavó adicionalmente con éter (100 ml) y se secó para obtener (R)-7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (9,0 g, 23,07 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 3,88 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61-3,38 (m, 4H), 2,22-1,94 (m, 4H). LCMS: 391,2 [M+H]⁺.

60

65



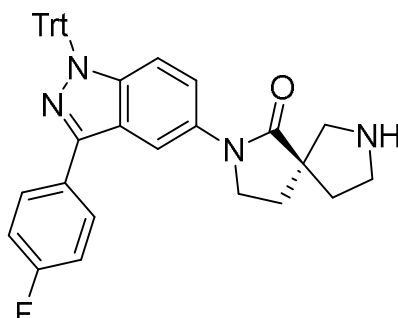
Etapa 4: (R)-7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada de (R)-7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (9,0 g, 23,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), a 0 °C-5 °C, se añadió hidróxido de potasio (4,78 g, 85,35 mmol) seguido de yodo (11,6 g, 46,14 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de completar la reacción, se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener (R)-7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (9,0 g, 17,44 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,56 (br s, 1H), 7,77 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 5,09 (br d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,92 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64-3,40 (m, 4H), 2,21-2,09 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H). LCMS: 516,6 [M+H]⁺.

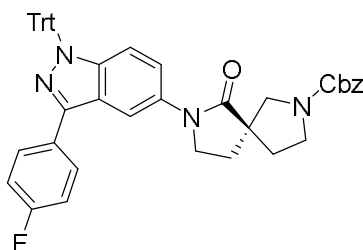


Etapa 5: (R)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada de (R)-7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (9,0 g, 17,44 mmol) en acetonitrilo (150 ml) enfriado a 0 °C-5 °C, se añadió carbonato de potasio (12,05 g, 87,26 mmol) seguido de cloruro de tritilo (18,68 g, 67,04 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. Después de completar la reacción, se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener (R)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (6,0 g, 8,70 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 15H), 7,15 (br d, J = 6,8 Hz, 6H), 6,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,08 (br d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,84 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,99-1,90 (m, 1H); [α]_D²⁵ = -13,2° (C = 0,5, DCM). LCMS: 759,25 [M+H]⁺.

Producto intermedio 8

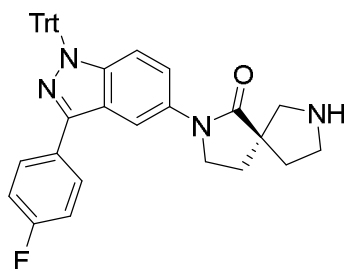
(S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona





Etapa 1: (R)-7-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo:

A una solución agitada y desgasificada de (R)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 7) (1,8 g, 2,37 mmol) y 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,398 g, 2,84 mmol) en etanol:tolueno:agua (1:1:1 60 ml), se añadió carbonato de potasio (1,63 g, 11,85 mmol). La solución se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) DCM (0,273 g, 0,237 mmol), y la desgasificación se continuó durante 10 min, seguido de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener (R)-7-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (1,5 g, 2,06 mmol, 87 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (br dd, J = 5,9, 8,3 Hz, 2H), 7,42-7,28 (m, 17H), 7,22 (br d, J = 7,3 Hz, 6H), 6,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,08 (br d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,87 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,58-3,37 (m, 4H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H). [α]_D²⁵₅₈₉ = -14,4° (C = 0,5, DCM). LCMS: 727,29 [M+H]⁺.

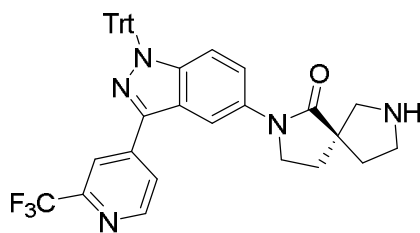


Etapa 2: (S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución de 7-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (0,5 g, 0,688 mmol) en tolueno (3,44 ml) y metanol (3,44 ml) se añadió HCl (1,720 ml, 3,44 mmol). La solución se desgasificó con ciclos (3x) de nitrógeno/vacío. Se añadió Pd/C (0,073 g, 0,069 mmol), y el matraz de fondo redondo se dotó de un balón de hidrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celita y se lavó con metanol. Los disolventes se eliminaron para obtener clorhidrato de (S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,46 g, 0,776 mmol, 113 % de rendimiento) de sal en forma de una espuma de color amarillo pálido. Este material se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 11H), 7,23-7,21 (m, 6H), 6,47 (d, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,37-3,26 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 4H). LCMS: 593,30 [M+H]⁺.

Producto intermedio 9

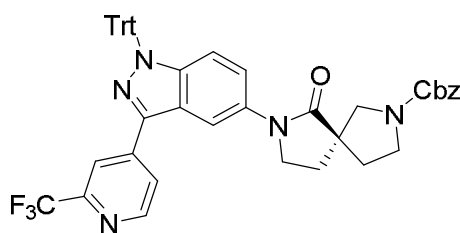
(S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5



10

15



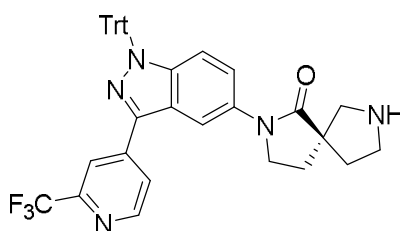
20

25

Etapa 1: (R)-6-oxo-7-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (producto intermedio 7) (1,88 g, 2,489 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina en etanol:tolueno:agua (1:1:1 60 ml), se añadió carbonato de potasio (2,14 g, 15,55 mmol). La solución se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,360 g, 6,311 mmol), y la solución se desgasificó durante 10 min adicionales, seguido de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna de grace (acetoneitrilo al 87 % en ácido fórmico acuoso al 0,1 %) para obtener 6-oxo-7-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (1,1 g, 1,41 mmol, 45 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 7,52 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 14H), 7,19 (dd, *J* = 1,8, 7,7 Hz, 6H), 6,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,92 (br t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,63-3,37 (m, 4H), 2,20-2,05 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 1H); [α]_D²⁵₅₈₉ = -15,2° (C = 0,5, DCM). LCMS: 778,39 [M+H]⁺.

35

45



50

Etapa 2: (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto base se preparó siguiendo un procedimiento para el producto intermedio 8, utilizando (*R*)-6-oxo-7-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo en la etapa 3. LCMS: 644,25 [M+H]⁺.

55

Producto intermedio 10

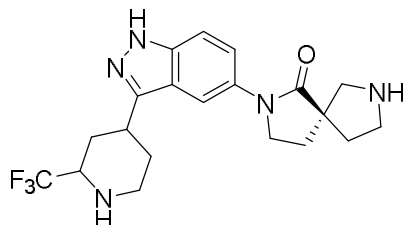
60

(5*S*)-2-(3-(2-(trifluorometil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

65

5

10



15

El compuesto base se preparó siguiendo un procedimiento para el producto intermedio 9, utilizando (*R*)-6-oxo-7-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo y HCl ac. (10 eq.) en la etapa 2. LCMS: 408,10 [M+H]⁺.

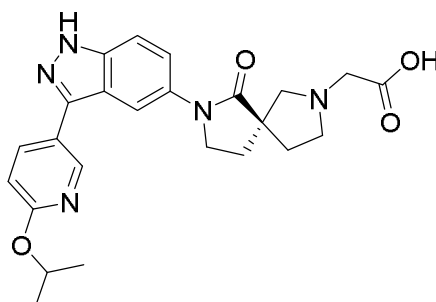
20

Producto intermedio 11

Ácido (*S*)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético

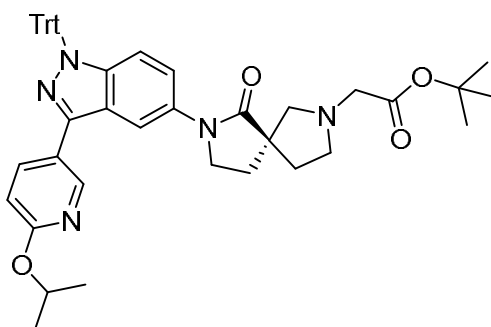
25

30



35

40



45

50

Etapla 1: (*S*)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetato de *tert*-butilo: A una suspensión de (*S*)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,17 g, 0,268 mmol) en acetonitrilo (2,68 ml) a 0 °C, se añadió, *N,N*-diisopropiletilamina pura (0,140 ml, 0,805 mmol), seguido de bromoacetato de *tert*-butilo puro (0,040 ml, 0,268 mmol) mediante una jeringa. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se colocó en un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el material bruto que se purificó en una columna de gel de sílice con elución de MeOH 0-5 % en DCM para obtener 2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetato de (*S*)-*tert*-butilo (0,08 g, 0,107 mmol, 39,9 % de rendimiento). LCMS: 692,3 [M-*tert*-Bu+H]⁺.

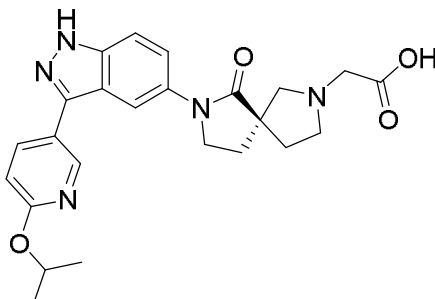
60

65

5

10

15



20 **Etapa 2: Ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético:** Una suspensión de 2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,107 mmol) en una mezcla de DCM (0,713 ml), TFA (0,238 ml) y agua (0,119 ml) se agitó a 25 °C durante la noche. Al finalizar, los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio para obtener el producto bruto. Este material bruto se usó sin purificación adicional. LCMS: 450,20 [M+H]⁺.

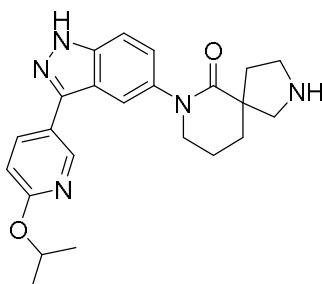
25 Producto intermedio 12

7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-6-ona

30

35

40



45 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 4, usando el producto intermedio 2 y 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 8,90 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 3H), 3,03 (d, 1H), 2,47-2,45 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 5H), 1,33 (d, 6H); LCMS: 406,20 [M+H]⁺.

Producto intermedio 13

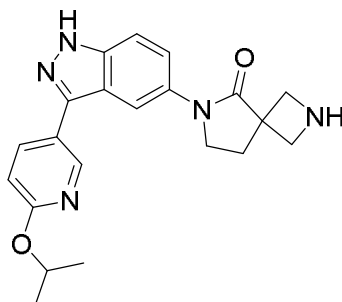
50

6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-5-ona

55

60

65

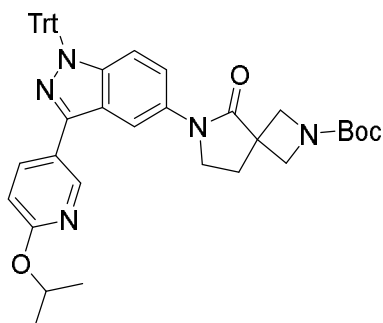


5

10

15

20



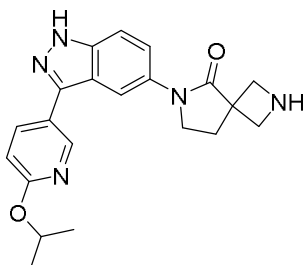
25

30

Etapa 1: 6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 5-yodo-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol (0,687 g, 1,105 mmol), 5-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 1,105 mmol), yoduro de cobre (I) (0,042 g, 0,221 mmol), fosfato de potasio (0,469 g, 2,210 mmol) en DMSO (2,210 ml) se desgasificó con ciclos (3x) devació/ N_2 . El vial se selló y calentó a 110 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó en una columna de gel de sílice con elución de EA 0-100 % en hexanos para obtener 6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,78 g, 1,084 mmol, 98 % de rendimiento). LCMS: 720,30 $[M+H]^+$.

35

40



45

Etapa 2: 6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-5-ona: El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 4, utilizando 6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 378,20 $[M+H]^+$.

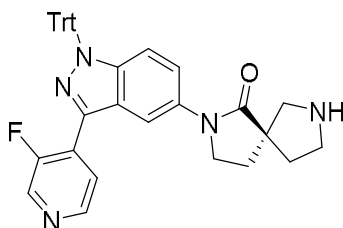
50

Producto intermedio 14

(S)-2-(3-(3-fluoropiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

55

60



65

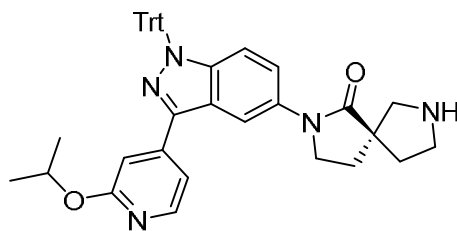
El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 8, utilizando (*R*)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 7) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en la etapa 1. LCMS: 594,30 [M+H]⁺.

5 Producto intermedio 15

(*S*)-2-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

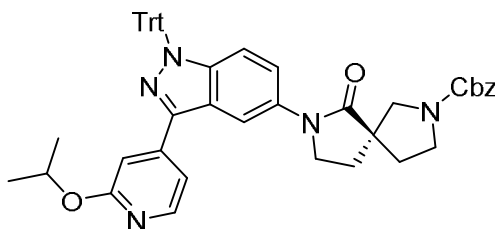
10

15



20

25



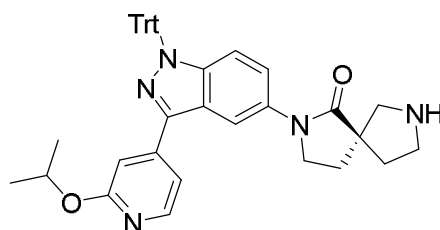
30

Etapla 1: (*R*)-7-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: Una mezcla de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (producto intermedio 7) (0,3 g, 0,395 mmol), 2-isopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,104 g, 0,395 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,028 g, 0,040 mmol) y carbonato de cesio (0,258 g, 0,791 mmol) en DME (1,797 ml) y agua (0,180 ml) se desgasificó con ciclos (3x) de vacío/N. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó en columna de gel de sílice eluido con 0 - 100 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 7-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,3 g, 0,391 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de espuma de color amarillo pálido. LCMS: 768,30 [M+H]⁺.

35

45

50



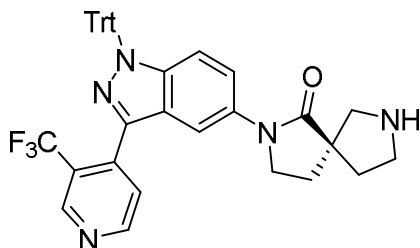
Etapla 2: (*S*)-2-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 8, utilizando (*R*)-7-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo en la etapa 2. LCMS: 634,30 [M+H]⁺.

55 Producto intermedio 16

60

(*S*)-2-(3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

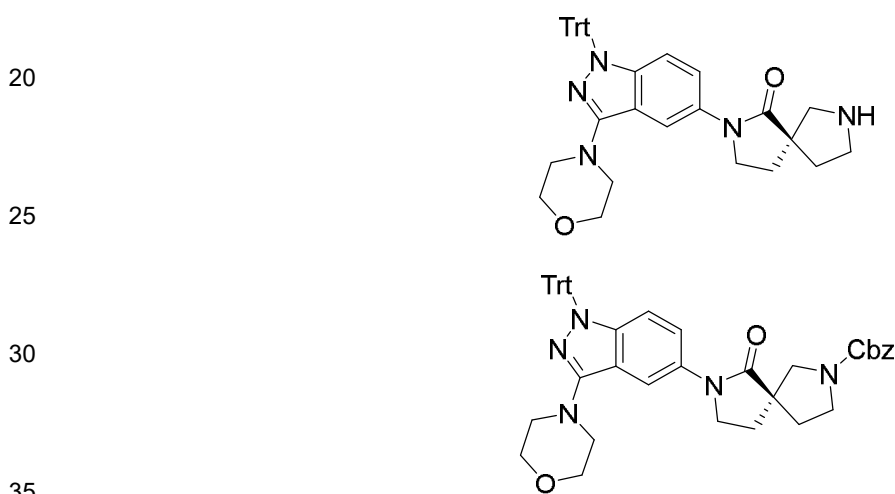
65



10 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 15, utilizando 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (producto intermedio 7) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina en la etapa 1. LCMS: 644,30 [M+H]⁺.

Producto intermedio 17

15 (*S*)-2-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



Etap 1: (*R*)-7-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo:

40 Una mezcla de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,5 g, 0,659 mmol), morfolina (0,287 g, 3,30 mmol), diacetoxipaladio (0,015 g, 0,066 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,076 g, 0,132 mmol) y carbonato de cesio (0,429 g, 1,318 mmol) en dioxano (6,59 ml) se desgasificó con ciclos de vacío/N₂ (3x). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó en una columna de gel de sílice con elución de acetato de etilo 0-100 %/hexanos para obtener 7-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,25 g, 0,348 mmol, 52,8 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (br s, 1H), 7,35 (br d, *J* = 2,9 Hz, 4H), 7,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 15H), 7,11 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,89-3,64 (m, 7H), 3,57-3,41 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 3H), 2,30 (br d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,86 (br s, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H). LCMS: 717,4 [M+H]⁺.

45

50



Etap 2: (*S*)-2-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,500 g, 0,697 mmol) en metanol (20 ml) se añadió 10 % Pd/C en húmedo (500 mg). La mezcla se agitó a ta bajo atmósfera de hidrógeno (20 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, y las fracciones orgánicas se concentraron para obtener (*S*)-

65

2-(3-morfolino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,280 g, 0,514 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (br s, 1H), 8,09-7,78 (m, 1H), 7,43-7,01 (m, 16H), 6,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,94-3,65 (m, 6H), 3,40-3,02 (m, 8H), 2,31-1,89 (m, 4H). LCMS: 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Producto intermedio 18

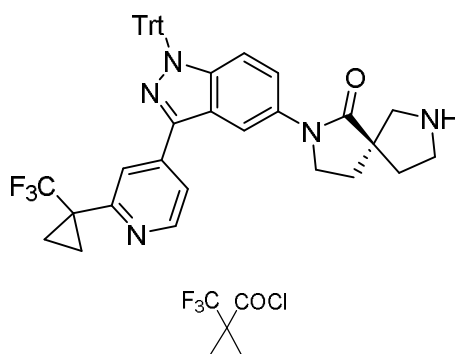
(S)-2-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

10

15

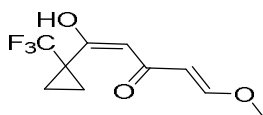
20

25



30 **Etapa 1: Cloruro de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonilo:** A una solución agitada de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (3 g, 19,48 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (3,3 ml, 38,96 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró bajo atmósfera inerte para obtener cloruro de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonilo en forma de un sólido gomoso amarillo pálido. El material bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

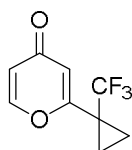
35



40

45 **Etapa 2: 1-hidroxi-5-metoxi-1-(1-(trifluorometil) ciclopropil)penta-1,4-dien-3-ona:** A una solución agitada de 4-metoxibut-3-en-2-ona (640 mg, 6,39 mmol) en THF (10 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (6,4 ml, 6,39 mmol) a -78 °C gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió cloruro de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonilo (550 mg, 3,19 mmol) en THF (5 ml) a la misma temperatura y se continuó agitando a ta durante 16 h. Después de completar la reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener 1-hidroxi-5-metoxi-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)penta-1,4-dien-3-ona (200 mg, 0,84 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,69 (s, 1H), 5,31 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,86-2,68 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 4H). LCMS: 237,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

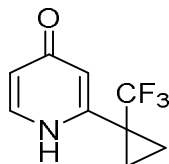
55



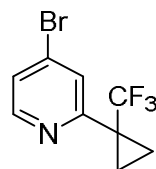
60

65 **Etapa 3: 2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)-4H-piran-4-ona:** A una solución agitada de 1-hidroxi-5-metoxi-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)penta-1,4-dien-3-ona (500 mg, 2,11 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoacético (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta ta con agitación durante un período de 6 h. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al

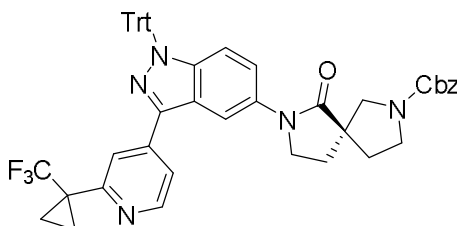
50 % en hexano como eluyente para obtener 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4H-piran-4-ona (0,2 g, 0,97 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 2,6, 5,9$ Hz, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 2H). LCMS: 204,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 4: 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4(1H)-ona: A 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4H-piran-4-ona (0,4 g, 1,96 mmol) se añadió una solución de hidróxido de amonio (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de completarse la reacción, se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna GRACE utilizando acetonitrilo al 10 % en ácido fórmico al 0,1 % como eluyente para obtener 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4(1H)-ona (330 mg, 1,61 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (dd, $J = 2,2, 5,5$ Hz, 1H), 1,34 (s, 4H). LCMS: 203,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

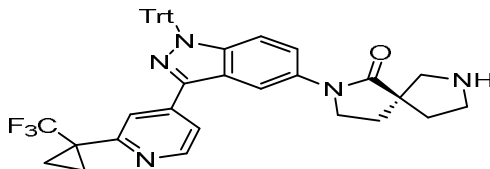


Etapa 5: 4-bromo-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina: A 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4(1H)-ona (2 g, 9,80 mmol) se añadió oxibromuro de fósforo (4,2 g, 14,7 mmol) a 0 °C y la temperatura se llevó a 120 °C durante un periodo de 30 min. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para obtener 4-bromo-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina (1,3 g, 4,90 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,7, 5,1$ Hz, 1H), 1,45-1,41 (m, 4H). LCMS: 265,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 6: 6-oxo-7-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 4-bromo-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina (0,5 g, 1,88 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,996 g, 3,94 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió acetato de potasio (0,55 g, 5,64 mmol). La mezcla se desgasificó durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió complejo [1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) DCM (76 mg, 0,094 mmol). Se continuó la desgasificación durante 10 min seguido de reflujo durante 2 horas. Cuando se terminó el material de partida, la mezcla se enfrió hasta ta y se añadió (R)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (1,18 g, 1,56 mmol) en etanol:tolueno:agua (1:1:1, 60 ml), seguido de carbonato de potasio (1,32 g, 9,58 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos. A esta mezcla se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (110 mg, 0,095 mmol) y se continuó la desgasificación durante 10 min seguido de calentamiento a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (70 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

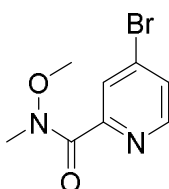
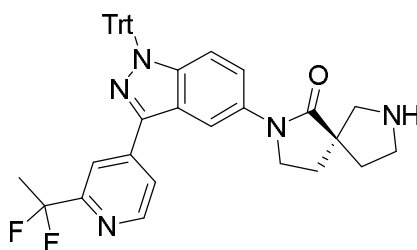
concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía de columna de GRACE usando acetonitrilo en presencia de ácido fórmico al 0,1 % como eluyente para obtener 6-oxo-7-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (330 mg, 0,40 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 818,45 [M+H]⁺.



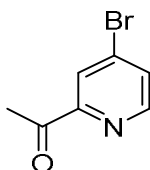
Etapa 7: (*S*)-2-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 6-oxo-7-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (330 mg, 0,40 mmol en metanol (10 ml) se añadió Pd/C 10 % (100 mg). La mezcla se agitó a ta bajo atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con diclorometano. La fracción orgánica se concentró para obtener (*S*)-2-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (150 mg, 0,22 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso incoloro. LCMS: 684,35 [M+H]⁺.

Producto intermedio 19

(*S*)-2-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

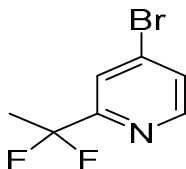


Etapa 1: 4-bromo-N-metoxi-N-metilpicolinamida: A una solución agitada de ácido 4-bromopicolínico (15 g, 74,25 mmol) en dimetilformamida (150 ml) se añadió diisopropiletilamina (39,25 ml, 222,7 mmol), HATU (36,63 g, 96,39 mmol) a 10 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (8,68 g, 89,10 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (2 X 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 4-bromo-N-metoxi-N-metilpicolinamida (15,0 g, 61,47 mmol, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 3,75 (br s, 3H), 3,39 (s, 3H). LCMS: 244,9 [M+H]⁺.

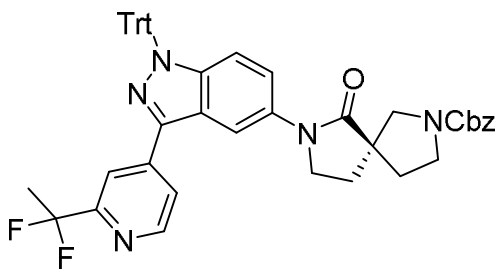


Etapa 2: 1-(4-bromopiridin-2-il)etanona: Una solución agitada y desgasificada de 4-bromo-N-metoxi-N-metilpicolinamida (11,0 g, 45,08 mmol) en tetrahidrofurano seco (110 ml) se enfrió a 0 °C-5 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (22 ml, 67,62 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución

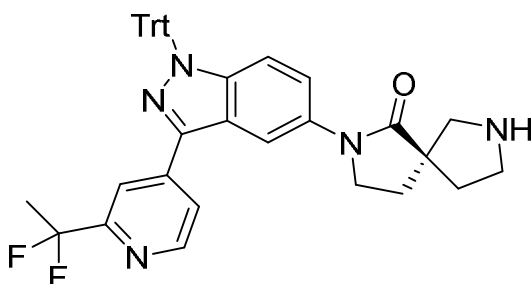
de cloruro de amonio ac. (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener 1-(4-bromopiridin-2-il)etanona (5,0 g, 25,12 mmol, 56 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=2,0, 5,4$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). LCMS: 201,5 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.



Etap 3: 4-bromo-2-(1,1-difluoroetil)piridina: Una mezcla de 1-(4-bromopiridin-2-il)etanona (4,0 g, 20,10 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (13,26 ml, 100,5 mmol) en diclorometano se agitó a ta 16 h. La reacción se interrumpió con solución de bicarbonato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para obtener 4-bromo-2-(1,1-difluoroetil)piridina (2,0 g, 9,00 mmol, 45 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 2,01 (t, $J=18,7$ Hz, 3H). LCMS: 221,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



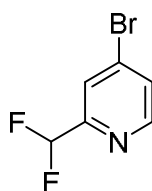
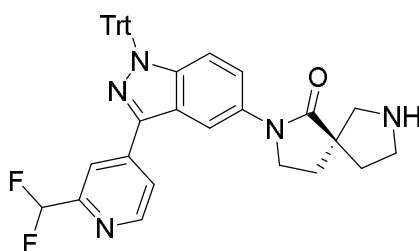
Etap 4: (7-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo: A una solución agitada de 4-bromo-2-(1,1-difluoroetil)piridina (0,750 g, 3,37 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,709 g, 6,756 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió acetato de potasio (0,975 g, 10,13 mmol). La solución se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (0,138 g, 0,168 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (2,02 g, 2,66 mmol) (producto intermedio 7) en etanol:tolueno:agua (1:1:1, 10 ml), seguido de carbonato de potasio (2,23 g, 16,65 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,192 g, 0,05 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener 7-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (1,20 g, 1,55 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,49 (br d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 15H), 7,23-7,14 (m, 6H), 6,48 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J=2,9$ Hz, 2H), 3,90 (br t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H). LCMS: 774,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



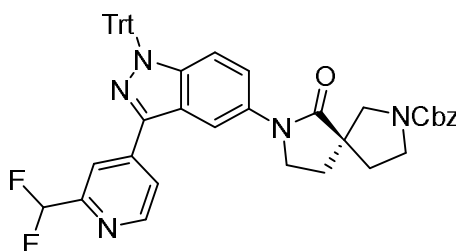
Etapa 5: (S)-2-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,350 g, 0,452 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C en 10 % en húmedo (350 mg). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (60 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, y las fracciones orgánicas se concentraron pra obtener (*S*)-2-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,260 g, 8,70 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,49 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 9H), 7,24-7,12 (m, 6H), 6,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,84 (br s, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,12-1,92 (m, 7H). LCMS: 640,33 [M+1]⁺.

Producto intermedio 20

(*S*)-2-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

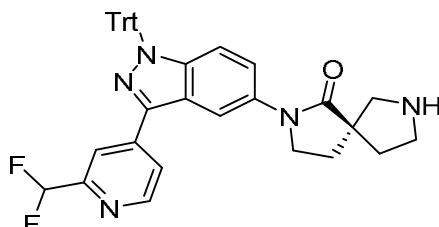


Etapa 1: 4-bromo-2-(difluorometil)piridina: A un 4-bromopicolinaldehído (5,0 g, 26,88 mmol) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,03 ml, 53,7 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con solución de bicarbonato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente pra obtener 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (3,0 g, 14,492 mmol, 54 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,48 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,66-7,50 (m, 1H), 6,60 (t, 1H). LCMS: 207,9 [M+H]⁺.



Etapa 2: 7-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo: A una solución agitada de 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,520 g, 2,51 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,270 g, 5,02 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió acetato de potasio (0,740 g, 7,53 mmol). La solución se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) DCM (0,102 g, 0,125 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (producto intermedio 7) (1,523 g, 2,009 mmol) en etanol:tolueno:agua (1:1:1, 15 ml) seguido de carbonato de potasio (1,733 g, 12,56 mmol). La solución se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paldio (0) (0,145 g, 0,125 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

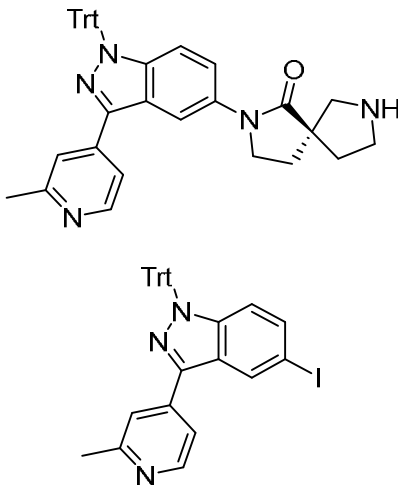
concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener 7-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,500 g, 0,658 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,50 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 14H), 7,20 (dd, *J* = 1,8, 7,7 Hz, 7H), 6,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,91 (br t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,66-3,36 (m, 4H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,97 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H). LCMS: 260,44 [M+H]⁺.



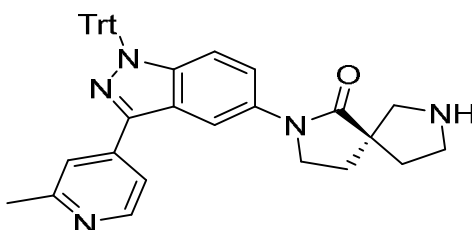
Etapa 3: (S)-2-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (*R*)-bencilo (0,350 g, 0,461 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C en húmedo (350 mg). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (20 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, y las fracciones orgánicas se concentraron para obtener (*S*)-2-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,260 g, 0,48 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 626,55 [M+H]⁺.

Producto intermedio 21

(*S*)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



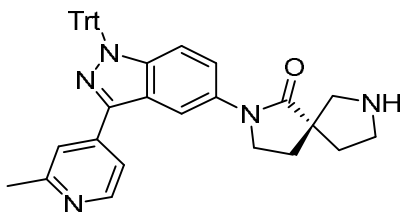
Etapa 1: 5-yodo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 2 utilizando 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol y ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico en la etapa 4. LCMS: 578,10 [M+H]⁺.



Etapa 2: (S)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 5 utilizando 5-yodo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol y (*R*)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1A) en la etapa 2. LCMS: 590,30 [M+H]⁺.

Producto intermedio 22

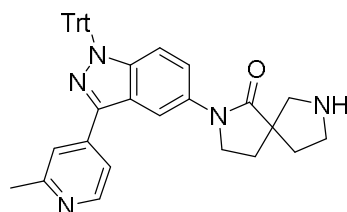
(*R*)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 21 utilizando 5-yodo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol y (*S*)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1B) en la etapa 2. LCMS: 590,30 [M+H]⁺.

Producto intermedio 23

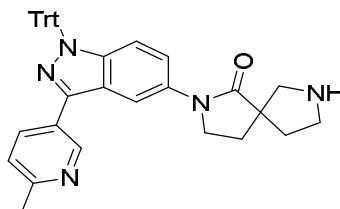
2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 21 utilizando 5-yodo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol y 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1) en la etapa 2. LCMS: 590,30 [M+H]⁺.

Producto intermedio 24

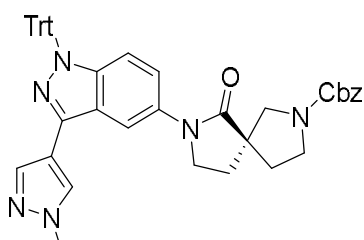
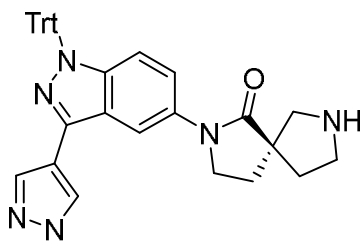
2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



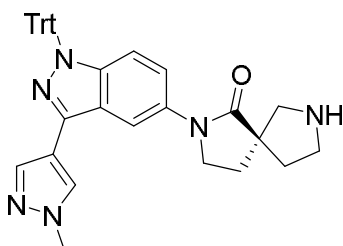
El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 21 utilizando 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol, ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico y 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 1A). LCMS: 590,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 25

(*S*)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



Etapa 1: 7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (producto intermedio 7) (500 mg, 0,66 mmol) en etanol:tolueno:agua (1:1:1, 15 ml) se añadió carbonato de potasio (455 mg, 3,29 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (192 mg, 0,92 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (38 mg, 0,033 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 h. Tras el consumo del material de partida, la mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna combinada utilizando 50 % de acetato de etilo en hexano para obtener 7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (300 mg, 0,42 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 13H), 7,20 (br d, J = 7,3 Hz, 6H), 6,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,08 (br d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 5H), 3,64-3,41 (m, 3), 2,18-2,05 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 1H). LCMS: 713,57 [M+H]⁺.



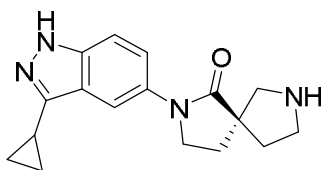
Etapa 2: (S)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (400 mg, 0,56 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C 10 % (400 mg). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (30 % psi) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con diclorometano, y la fracción orgánica se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna combinada utilizando 18 % de metanol en diclorometano para obtener (S)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (210 mg, 0,36 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso incoloro. LCMS: 579,44 [M+H]⁺.

60 Producto intermedio 26

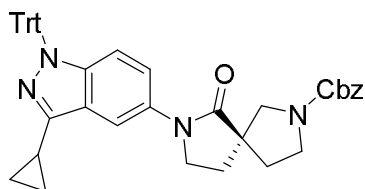
(S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

65

5



10



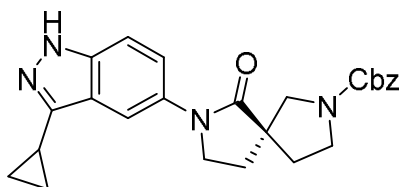
15

Etapa 1: (R)-7-(3-ciclopropil-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo:

A una solución agitada y desgasificada de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (producto intermedio 7) (500 mg, 0,65 mmol) en mezcla de tolueno:agua (30:10 ml), se añadió ciclopropilfluoroborato de potasio (0,125 g, 0,84, di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (7 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (0,636 g, 1,95 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió acetato de paladio(II) (13 mg, 0,02 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min en un tubo sellado y a continuación se agitó a 100 °C durante 16 h. Tras el consumo completo del material de partida, determinado mediante LCMS, la mezcla se enfrió hasta ta. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna combinada utilizando 30 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto base (250 mg, 0,37 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 15H), 7,19-7,13 (m, 6H), 6,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,82 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,64-3,39 (m, 4H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,11 (br t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H). LCMS: 673,14 [M+H]⁺.

35

40

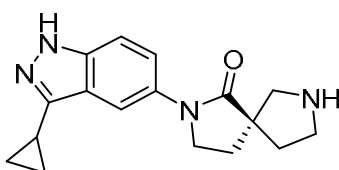


45

Etapa 2: (R)-7-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada de 7-(3-ciclopropil-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (350 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoacético (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. La reacción se interrumpió con solución ac. de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 10 ml), se secaron y se concentraron para obtener 7-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (200 mg, 0,46 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 431,33 [M+H]⁺.

50

55



60

Etapa 3: (S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (300 mg, 0,43 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C 10 % (300 mg). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante 2 h. La mezcla se

65

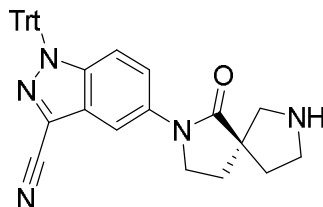
filtró a través de celita y se lavó con diclorometano. La fracción orgánica se concentró para obtener el compuesto base (150 mg, 0,50 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso incoloro. LCMS: 297,19 [M+H]⁺.

Producto intermedio 27

5

(S)-5-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-tritil-1H-indazole-3-carbonitrilo

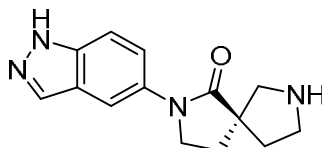
10



15

20

25

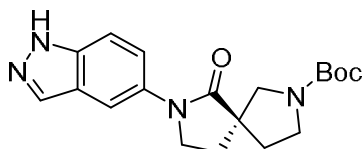


30

Etap 1: (S)-2-(1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada y desgasificada de 7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (2,0 g, 5,128 mmol) en metanol (100 ml) se añadió Pd/C 10 % (500 mg) a ta. La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con metanol. Las fracciones orgánicas se concentraron para obtener (S)-2-(1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (1,1 g, 4,296 mmol, 84 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,3 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,93-2,81 (m, 3H), 2,19-2,15 (m, 3H), 1,76-1,70 (m, 1H). LCMS: 257,17 [M+H]⁺.

35

40



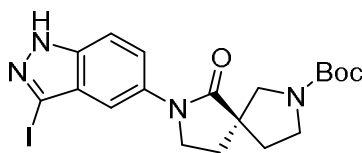
45

Etap 2: (7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de (S)-2-(1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (1,1 g, 4,296 mmol) en THF:H₂O (1:1,20 ml) se añadieron NaHCO₃ (1,08 g, 12,890 mmol) seguido de Boc₂O (0,79 ml, 3,437 mmol) a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 250 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/éter de petróleo al 50 % como eluyente para obtener 7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 2,808 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,37-2,20 (m, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS: 357,28 [M+H]⁺.

50

55

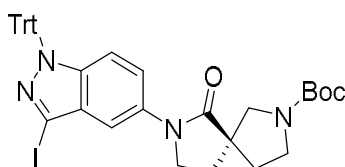
60



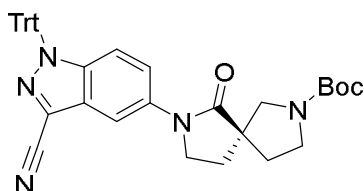
65

Etap 3: 7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de 7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 2,808 mmol) en DMF

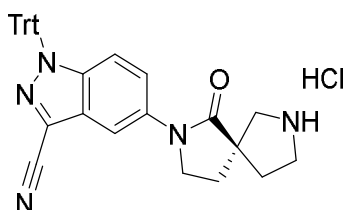
(20 ml) se añadió K_2CO_3 (1,5 g, 11,235 mmol) seguido de I_2 (0,78 g, 3,089 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución de tiosulfato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente par aobtener 7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,0 g, 2,074 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,6 Hz, 2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H). LCMS: 483,04 $[M+H]^+$.



Etapla 4: 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo: A una solución agitada de 7-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,0 g, 2,074 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (1,4 g, 10,373 mmol), TBAI (0,038 g, 0,103 mmol) y cloruro de tritilo (00,635 g, 2,282 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (900 mg, 124,309 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 10H), 7,16-7,13 (m, 6H), 6,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,46-3,28 (m, 4H), 2,11-2,07 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). LCMS: 669,23 $[M-^tBu+H]^+$.



Etapla 5: 7-(3-ciano-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (0,31 g, 428,176 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron $Zn(CN)_2$, polvo de Zn y $Pd(PPh_3)_4$ a ta. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo al 20 % como eluyente para obtener 7-(3-ciano-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (150 mg, 288,924 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77-7,11 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 9H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9 Hz), 3,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LCMS: 568,38 $[M-^tBu+H]^+$.

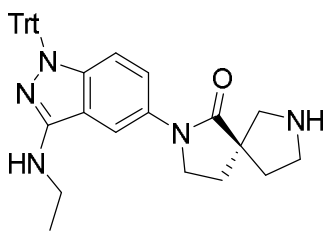


Etapa 6: Clorhidrato de (S)-5-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbonitrilo: A una solución de 7-(3-ciano-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (150 mg, 288,92 μmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 4,0 M HCl:1,4-dioxano (3 ml) a Ta. La mezcla se agitó a Ta durante 2 h. Después de completar la reacción, el disolvente se evaporó y se trituró con Et₂O (5 ml) para obtener clorhidrato de (S)-5-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbonitrilo (0,125 g, 0,223 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,145 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,39–7,27 (m, 9H), 7,18–7,11 (m, 6H), 6,56 (d, 9,6 Hz, 1H), 3,92–3,86 (m, 2H), 3,36–3,25 (m, 4H), 2,25–2,02 (m, 4H).

10 Producto intermedio 28

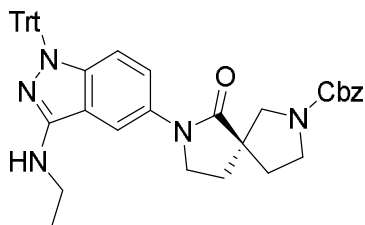
(S)-2-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

15



20

25



30

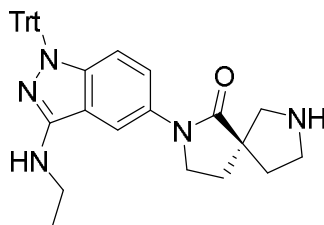
Etapa 1: 7-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (850 mg, 1,12 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió carbonato de potasio (774 mg, 5,60 mmol), L-prolina (38 mg, 0,36 mmol), CuI (21 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de etanamina (300 mg, 2,24 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 min en un tubo sellado y se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna combinada utilizando 50 % de acetato de etilo en hexano para obtener 7-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (400 mg, 0,60 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (br s, 1H), 7,41-7,17 (m, 21H), 6,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,75 (br t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,64-3,34 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,11 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS: 676,49 [M+H]⁺.

35

40

45

50



55

Etapa 2: (S)-2-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (250 mg, 0,26 mmol) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C 10 % (250 mg). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de H₂ (30 psi) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con diclorometano. La fracción orgánica se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna combinada utilizando 18 % de metanol en diclorometano para obtener (S)-2-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (150 mg, 0,27 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, *J* =

60

65

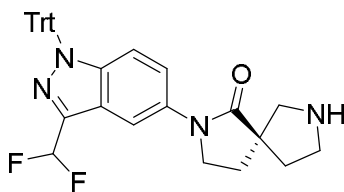
1,5 Hz, 1H), 7,39-7,16 (m, 16H), 6,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,08 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,73 (br t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,20-2,97 (m, 6H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: 542,43 [M+H]⁺.

Producto intermedio 29

5

(S)-2-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

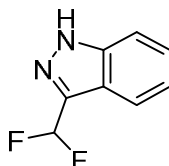
10



15

20

25



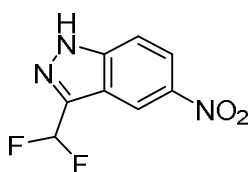
30

Etapas 1: 3-(difluorometil)-1H-indazol: Se añadió DAST (6,6 g, 0,041 mol) a 1H-indazol-3-carbaldehído (3,0 g, 0,020 mol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 5 h a ta. La reacción se interrumpió con cuidado con NaHCO₃ ac., y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para obtener 3-(difluorometil)-1H-indazol (1,37 g, rendimiento 40 %) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (bs, 1H), 7,96 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (bt, $J = 54,4$ Hz, 1H). LCMS: 168,99 [M+H]⁺.

35

40

45

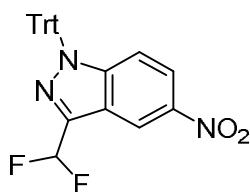


50

Etapas 2: 3-(difluorometil)-5-nitro-1H-indazol: A una solución agitada de 3-(difluorometil)-1H-indazol (1,3 g, 0,0077 mol) en ácido sulfúrico (4 ml) a 0 °C se añadió una mezcla de H₂SO₄:HNO₃ (1:1, 3,6 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para obtener 3-(difluorometil)-5-nitro-1H-indazol (0,96 g, rendimiento 58 %) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,02 (bt, $J = 53,6$ Hz, 1H). LCMS: 212,12 [M+H]⁺.

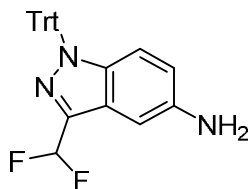
55

60

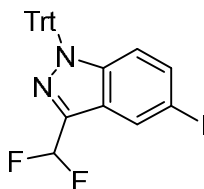


65

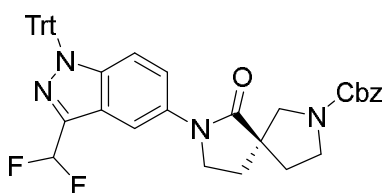
Etapa 3: 3-(difluorometil)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol: A una solución agitada de 3-(difluorometil)-5-nitro-1H-indazol (1,2 g, 0,0056 mol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió K_2CO_3 sólido (2,30 g, 0,0168 mol) y (clorometanotriil)tribenceno (2,33 g, 0,0084 mol). La mezcla se agitó durante 5 h a ta. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para obtener 3-(difluorometil)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (1,65 g, rendimiento 65 %) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 15H), 6,91 (bt, $J = 54,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).



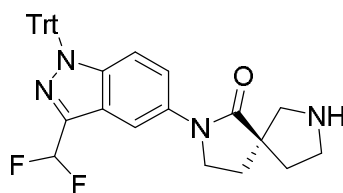
Etapa 4: 3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-amina: A una solución de 3-(difluorometil)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (1,6 g, 0,0035 mol) en metanol (20 ml) en H_2 se añadió Pd/C 10 % (0,8 g), y la mezcla se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional para dar 3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-amina (1,2 g, rendimiento 80 %). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,40-7,25 (m, 9H), 7,15-7,10 (m, 7H), 6,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H). LCMS: 426,31 $[M+H]^+$.



Etapa 5: 3-(difluorometil)-5-yodo-1-tritil-1H-indazol: A una solución agitada de 3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-amina (1,2 g, 0,0028 mol) en THF (20 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,99 g, 0,0084 mol), CuI (0,53 g, 0,0028 mol) y CH_2I_2 (3,73 g, 0,014 moles). La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para obtener 3-(difluorometil)-5-yodo-1-tritil-1H-indazol (700 mg, rendimiento 46 %) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 9H), 7,20-7,10 (m, 6H), 6,85 (bt, $J = 54,0$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).



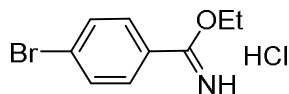
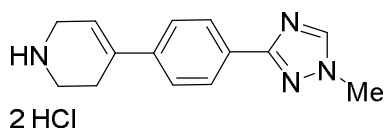
Etapa 6: 7-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(difluorometil)-5-yodo-1-tritil-1H-indazol (700 mg, 1,305 mmol), 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (357 mg, 1,305 mmol) en DMSO seco (15 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (24,7 mg, 0,1305 mmol) seguido de fosfato de potasio (553 mg, 2,610 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió hasta ta. Se añadió agua (100 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 X 350 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 70 % en hexano como eluyente para obtener 7-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (580 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40-7,10 (m, 20H), 6,87 (br t, $J = 54,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,90-3,65 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 4H). LCMS: 683,42 $[M+H]^+$.



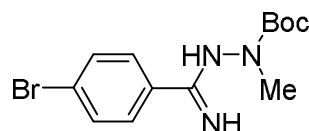
Etapa 7: (S)-2-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de 7-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de (R)-bencilo (400 mg, 0,586 mmol) en metanol (10 ml) en H₂ se añadió Pd/C 10 % (400 mg). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con MeOH:DCM al 10 %. La capa orgánica combinada se concentró en evaporador rotatorio para obtener (S)-2-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona bruta (200 mg, 62 % de rendimiento). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 10H), 7,16-7,10 (m, 6H), 6,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,15-1,93 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H). LCMS: 549,41 [M+H]⁺.

Producto intermedio 30

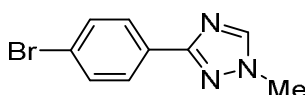
Diclorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



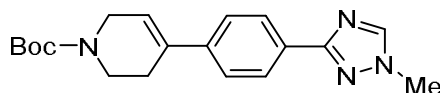
Etapa 1: Clorhidrato de etil-4-bromobenzimidato: A una solución agitada de 4-bromobenzonitrilo (40 g, 222 mmol) suspendido en etanol absoluto (800 ml) a 0 °C se burbujeó gas HCl (generado a partir de NaCl y H₂SO₄) inicialmente de forma vigorosa durante 1 h y a continuación lentamente durante 5 h. La solución se dejó en agitación durante la noche a ta El disolvente se concentró y el sólido obtenido se lavó con éter (300 ml) y se secó para obtener clorhidrato de etil-4-bromobenzimidato (40 g, 573 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 12,71 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H), 8,28 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,94 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,80-1,49 (m, 3H). LCMS: 228,11 (M+H)⁺.



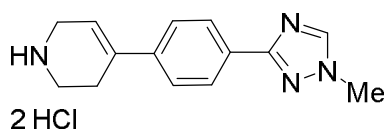
Etapa 2: 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de clorhidrato de etil 4-bromobenzimidato (35 g, 132,5 mmol) en piridina (350 ml) se añadió 1-metilhidrazincarboxilato de *t*-butilo (23,73 ml, 159,0 mmol) a ta, y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido gomoso obtenido se trituró con dietil éter (200 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (100 ml) y se secó para obtener 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (35 g, 106,3 mmol, 79 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). LCMS: 328,17 [M+H]⁺.



Etapa 3: 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol: A un clorhidrato de 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (50 g, 8,79 mmol) se añadió ácido fórmico (750 ml) a ta y a continuación se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con solución de bicarbonato de sodio ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 150 ml), se secaron y se concentraron para dar un sólido. El sólido se lavó con éter (300 ml) y se secó para obtener 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (22 g, 92,4 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,64 (s, 3H). LCMS: 238,05 [M+H]⁺.



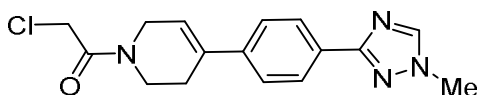
Etapa 4: 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (22 g, 92,43 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (31,41 g, 101,68 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 240 ml) se añadió carbonato de potasio (38,26 g, 277,2 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (3,77 g, 4,62 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para obtener 4-(4-(1-metil-1H-1, 2, 4-triazol-3-il)fenil)-5, 6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (20 g, 58,65 mmol, 63 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,04 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 2,56 (br, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS: 341,27 [M+H]⁺.



Etapa 5: 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (20 g, 58,65 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió 4M HCl:1,4-dioxano (300 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (300 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (15,5 g, 56,15 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (br s, 2H), 8,65 (br s, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,29 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,73 (br s, 2H). LCMS: 241,34 [M+H]⁺.

Producto intermedio 31

2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)etan-1-ona

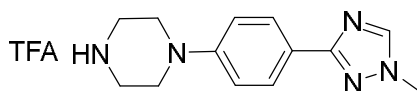
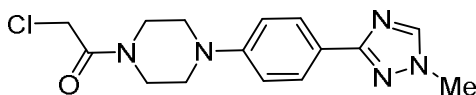


A una solución agitada de clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (38 g, 137,68 mmol) en diclorometano (1520 ml) se añadió trietilamina (191,26 ml, 826,08 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (683 ml, 413,08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (1.000 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 1.000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El compuesto se trituró en DMSO;H₂O (1:100, 2,5 l), para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)etanona (24,3 g, 76,65 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (300 MHz,

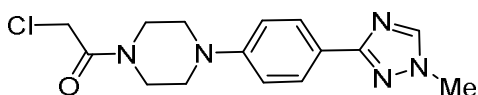
DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J=4,8, 8,1$ Hz, 2H), 6,28 (br s, 1H), 4,46 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,62 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H). LCMS: 317,12 [M+H]⁺.

Producto intermedio 32

2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona



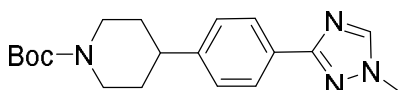
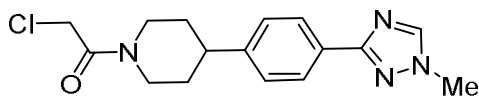
Etap 1: Sal de ácido 1-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazinotrifluoroacético: A una solución de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,37 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 6 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener un material bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.



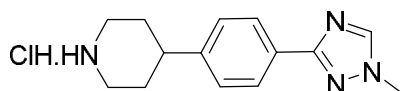
Etap 2: 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona: La sal de ácido 1-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazinotrifluoroacético se disolvió en DCM (10 ml) y después se añadió Et₃N (3,0 ml, 21,52 mmol). Se añadió anhídrido cloroacético (600 mg, 3,50 mmol) a ta y la mezcla se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió a agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía rápida sobre columna de gel de sílice con elución de acetato de etilo 0-20 % en DCM para dar 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (706 mg, 51 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Producto intermedio 33

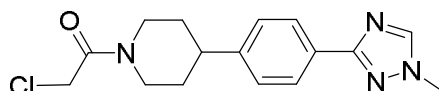
2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)etanona



Etap 1: 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 7,35 mmol) en metanol (100 ml) se añadió Pd/C 10 % (1 g) en húmedo. La mezcla se hidrogenó durante 8 h. La mezcla se hizo pasar a continuación a través de celita, y el filtrado se concentró para obtener 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,84 mmol, 80 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,08 (br d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,93-2,57 (m, 3H), 1,77 (br d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,60-1,31 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). LCMS: 287,16 [M-*tert*-Butilo+H]⁺.



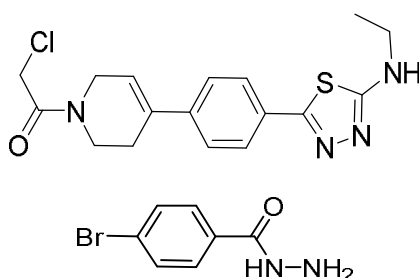
Etapa 2: Clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina: A una solución agitada de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,84 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (50 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina (1,6 g, 5,74 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



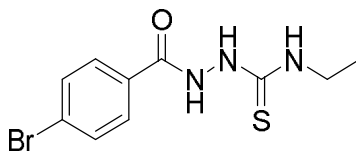
Etapa 3: 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina (1,6 g, 5,74 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trietilamina (4,83 ml, 34,47 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (1,37 ml, 17,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando metanol al 5 % en diclorometano para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)etanona (940 mg, 2,95 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,49 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,99-3,89 (m, 4H), 3,18 (br t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,71 (br t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,84 (br d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 1H). LCMS: 319,08 [M+H]⁺.

Producto intermedio 34

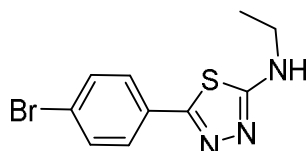
2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona



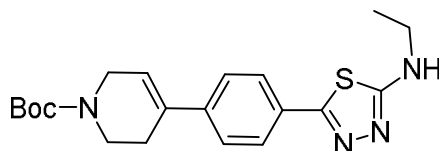
Etapa 1: 4-bromobenzohidrazida: A una solución agitada de 4-bromobenzoato de metilo (10 g, 46,51 mmol) en metanol (200 ml) se añadió hidrato de hidrazina (23,2 g, 465,1 mmol) a ta. Después, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener 4-bromobenzohidrazida (8 g, 37,38 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68-7,53 (m, 4H), 7,38 (br s, 1H), 4,10 (br s, 2H). LCMS: 216,89 [M+2H]⁺.



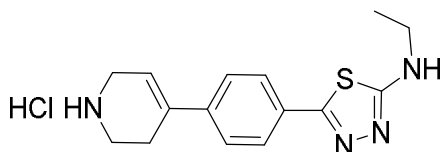
Etapa 2: 2-(4-bromobenzoil)-N-etilhidrazincarbotioamida: A una solución agitada de 4-bromobenzohidrazida (7 g, 32,55 mmol) en THF (200 ml) se añadió trietilamina (3,28 g, 32,55 mmol) seguido de etilisotiocianato (3,39 g, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter (50 ml) para obtener 2-(4-bromobenzoil)-N-etilhidrazincarbotioamida (9 g, 29,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,12 (br t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 304,2 [M+2H]⁺.



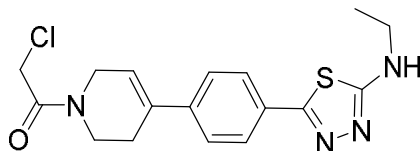
Etapa 3: 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina: A una solución agitada de 2-(4-bromobenzil)-N-etilhidrazincarbotoamida (9 g, 29,9 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (220 ml) se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (8,55 g, 44,8 mmol), seguido de trietilamina (9,05 g, 89,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió a agua a temperatura helada (70 ml), y el sólido se filtró para obtener 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,5 g, 22,96 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,76-7,62 (m, 4H), 3,40-3,29 (m, 2H), 1,20 (br t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 284,15 [M+H] $^+$.



Etapa 4: 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3 g, 10,63 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,61 g, 11,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 200 ml) se añadió carbonato de potasio (4,4 g, 31,89 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (868 mg, 1,063 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y a continuación se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 7,77 mmol, 73 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,12 (br s, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,10 (br s, 2H), 3,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,54 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS: 387,38 [M+H] $^+$.



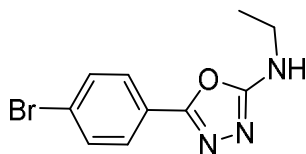
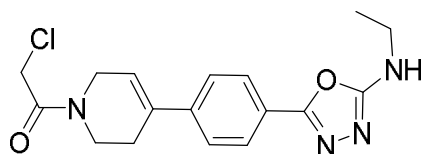
Etapa 5: Clorhidrato de N-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: A una solución agitada de 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 7,77 mmol) en metanol (100 ml) se añadió una solución HCl 4M en 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener *N*-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,5 g, 7,75 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (br s, 2H), 8,36 (br s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,32 (br s, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS: 287,32 [M+H] $^+$.



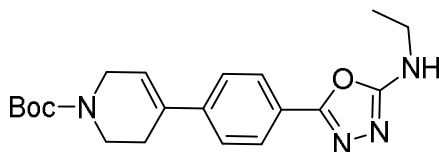
Etapa 6: 2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de *N*-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,5 g, 7,75 mmol) en DCM (100 ml) se añadió trietilamina (6,26 ml, 46,51 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (1,85 ml, 23,25 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando metanol al 5 % en DCM para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (850 mg, 2,348 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (br s, 1H), 7,73 (br d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,54 (br d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,30 (br s, 1H), 4,47 (br d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,18 (br d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 1,20 (br t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS: 363,32 [M+H] $^+$.

Producto intermedio 35

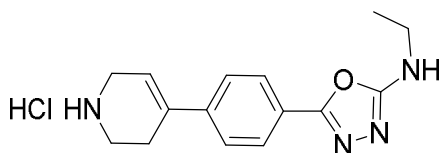
2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona



Etapas 1: 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-oxadiazol-2-amina: A una solución agitada de 2-(4-bromobenzil)-N-etilhidrazincarbotoamida (6 g, 19,93 mmol) en DMSO (60 ml) se añadió EDC.HCl (3,71 g, 23,92 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para obtener 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (3 g, 11,23 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (br s, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 268,14 [M+H]⁺.

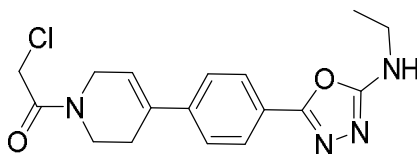


Etapas 2: 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (3 g, 11,23 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,85 g, 12,35 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 300 ml) se añadió carbonato de potasio (3,47 g, 33,69 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) DCM (458 mg, 0,63 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 min y a continuación se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,08 mmol, 72 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,30 (br s, 1H), 4,03 (br s, 2H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38-3,20 (m, 4H), 1,43 (br s, 9H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS: 371,19 [M+H]⁺.



Etapas 3: Clorhidrato de N-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina: A una solución agitada de 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 7,56 mmol) en metanol (100 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener N-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (2,3 g, 7,51 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (br s, 2H), 7,913 (br s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,34 (br s, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,40-3,24 (m, 4H), 2,72 (br s, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 271,31 [M+H]⁺.

5



10

15

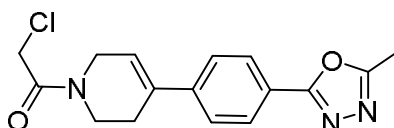
Etapa 4: 2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de *N*-etil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (2,3 g, 7,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (6,31 ml, 45,02 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (1,789 ml, 22,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando metanol al 5 % en diclorometano para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (1,5 g, 4,33 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81-7,74 (m, 3H), 7,65-7,56 (m, 2H), 6,34 (br s, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,62 (br s, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 346,95 [M+H]⁺.

20

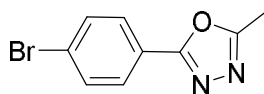
Producto intermedio 36

2-cloro-1-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona

25



30

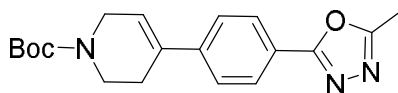


35

40

Etapa 1: 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol: A una solución agitada de 4-bromobenzohidrazida (8 g, 37,2 mmol) en etanol (150 ml) se añadió cloruro de amonio (5,97 g, 111,6 mmol) seguido de trietilortoacetato (8,28 ml, 40,93 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 40 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para obtener 4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (4,8 g, 20,16 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (m, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H). LCMS: 238,94 [M+H]⁺.

45



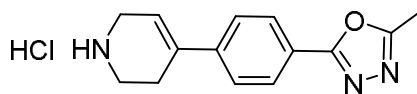
50

55

60

Etapa 2: 4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (3 g, 12,6 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,85 g, 13,86 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 300 ml), se añadió carbonato de potasio (3,47 g, 37,8 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (342 mg, 0,63 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,79 mmol, 70 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,18 (br s, 1H), 4,12 (br d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,56 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: 342,39 [M+H]⁺.

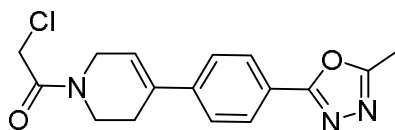
65



5

Etapa 3: Clorhidrato de 2-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol: A una solución agitada de 4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,79 mmol) en metanol (100 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 2-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol (2,3 g, 8,3 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20-8,95 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,38 (br s, 1H), 3,79 (br s, 2H), 3,40-3,27 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,50 (s, 3H).

15



20

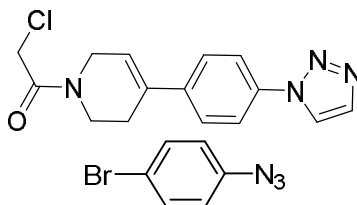
Etapa 4: 2-cloro-1-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 2-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol (2,3 g, 8,3 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (7 ml, 49,8 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (2 ml, 24,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando metanol al 5 % en diclorometano para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (800 mg, 2,52 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 6,39 (br s, 1H), 4,47 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,27-4,12 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 5H). LCMS: 317,96 [M+H] $^+$.

30

Producto intermedio 37

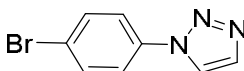
35

1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-cloroetanona



Etapa 1: 1-azido-4-bromobenceno: A una solución agitada de 4-bromoanilina (5 g, 29,06 mmol) en HCl 6N (50 ml) se añadió NaNO_2 acuoso (2,17 g, 8 ml, 31,97 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió a 0 °C una solución de NaN_3 (2,07 g, 31,97 mmol) en H_2O (8 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 1-azido-4-bromobenceno (3,5 g, 17,6 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. FT-IR = 2129 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

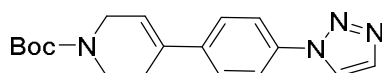
45



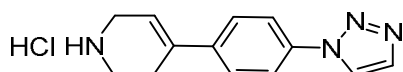
50

Etapa 2: 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol: A una solución agitada de 1-azido-4-bromobenceno (3,5 g, 17,6 mmol) en *t*-butanol:agua (1:1, 60 ml) se añadió trimetilsilil acetileno (8,67 g, 88,3 mmol) seguido de sulfato de cobre (II) (1,4 g, 8,8 mmol) y ascorbato de sodio (1,05 g, 5,28 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h en tubo sellado. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,2 g, 5,357 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 4H). LCMS: 223,96 [M+H] $^+$.

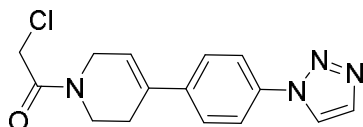
60



5 **Etapas 3:** 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y
 10 desgasificada de 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,2 g, 5,357 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-
 dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,82 g, 5,892 mmol) en 1,2 dimetoxietano:agua (5:1, 60 ml) se añadió
 15 carbonato de potasio (2,21 g, 16,07 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (437 mg, 0,535 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido
 de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se
 añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por
 20 cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 4-(4-
 (1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,29 mmol, 80 % de rendimiento). ¹H
 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,14 (br s, 1H), 4,12
 (br d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,67 (br t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: 327,11 [M+H]⁺.



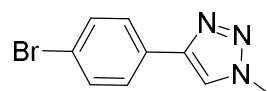
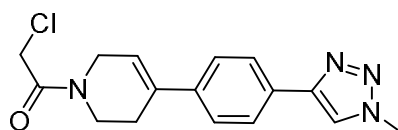
25 **Etapas 4:** Clorhidrato de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A una solución agitada de 4-
 (4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,29 mmol) en 1,4-dioxano
 (30 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se
 trituroó con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 (1,0 g, 3,816 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ
 30 9,40 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,34 (br s, 1H), 3,80 (br s,
 2H), 3,35 (br s, 2H), 2,76 (br s, 2H). LCMS: 227,39 [M+H]⁺.



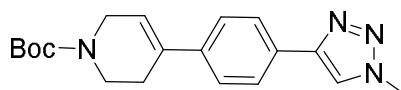
35 **Etapas 5:** 1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-cloroetanona: A una solución agitada de
 40 clorhidrato de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,0 g, 3,816 mmol) en diclorometano (25 ml)
 se añadieron trietilamina (3,2 ml, 22,90 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,91 ml, 11,45 mmol) a 0 °C. La
 mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml).
 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y
 se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando
 50 metanol al 5 % en diclorometano para obtener 1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-
 cloroetanona (800 mg, 2,649 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72-7,63 (m, 2H), 6,36 (br s, 1H), 4,53-
 4,42 (m, 2H), 4,19 (br d, J = 16,5 Hz, 2H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H). LCMS: 303,23 [M+H]⁺.

55 Producto intermedio 38

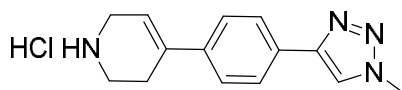
2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona



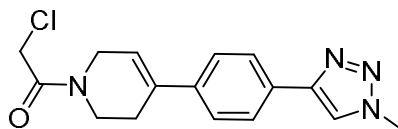
Etap 1: 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol: A una solución agitada de 1-bromo-4-etinilbenceno (2 g, 11,049 mmol) en agua (20 ml) se añadió azida de sodio (797,2 mg, 12,26 mmol), yodometano (0,819 ml, 13,25 mmol) y yoduro de cobre (419 mg, 2,209 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para obtener 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol (800 mg, 3,37 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,09 (m, 3H). LCMS: 238,21 [M+H]⁺.



Etap 2: 4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 5-(4-bromofenil)-N-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,5 g, 6,32 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,15 g, 6,96 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 200 ml) se añadió carbonato de potasio (2,62 g, 18,98 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (516 mg, 0,63 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se añadió al agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener 4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,11 mmol, 65 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,22 (br s, 1H), 4,12-4,05 (m, 4H), 4,02 (br s, 2H), 3,55 (brt, J = 5,7 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 1,43 (s, 9H). LCMS: 341,15 [M+H]⁺.



Etap 3: Clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A una solución agitada de 4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,11 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,09 g, 3,95 mmol, 96 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,78 (br s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 2,72 (br s, 2H). LCMS: 241,10 [M+H]⁺.

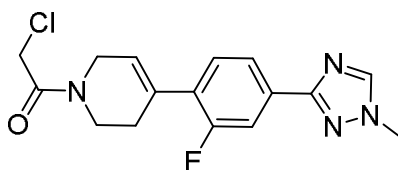


Etap 4: 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,2 g, 4,34 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trietilamina (4,2 ml, 30,37 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (1,04 ml, 13,01 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 X 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando metanol al 5 % en diclorometano para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (580 mg, 1,84 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (br dd, J = 4,6, 7,9 Hz, 2H), 6,26 (br s, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,17 (brd, J = 17,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,83-3,54 (m, 2H), 2,66-2,29 (m, 2H). LCMS: 363,32 [M+H]⁺.

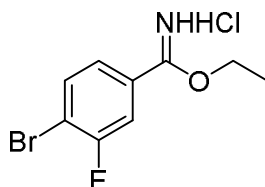
Producto intermedio 39

2-cloro-1-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona

5



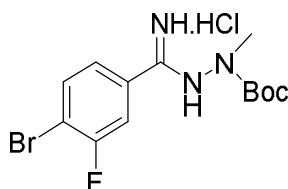
10



15

Etap 1: Clorhidrato de 4-bromo-3-fluorobenzimidato de etilo: A una solución agitada de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (5 g, 25,12 mmol) en etanol absoluto (100 ml) a 0 °C se burbujeó gas HCl (generado a partir de NaCl con H₂SO₄) inicialmente vigorosamente durante 1 h y a continuación lentamente durante 5 h a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a ta. El disolvente se concentró. El sólido se lavó con éter (100 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 4-bromo-3-fluorobenzimidato de etilo (5 g, 17,79 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ12,00 (br s, 2H), 8,18 (br t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,90 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

25



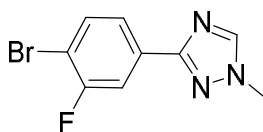
30

Etap 2: clorhidrato de 2-((4-bromo-3-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo: A una solución de clorhidrato de etil4-bromo-3-fluorobenzimidato (5 g, 17,79 mmol) en piridina (50 ml) se añadió 1-metilhidrazincarboxilato de t-butilo (3,2 g, 21,34 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido gomoso obtenido se trituró con dietil éter (50 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (50 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 2-((4-bromo-3-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (5 g, 13,12 mmol, 74 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ12,12 (br s, 1H), 10,52-9,66 (m, 2H), 8,08 (dd, *J* = 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,87 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). LCMS: 348 [M+3H]⁺.

35

40

45

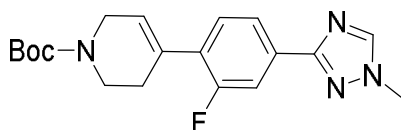


50

Etap 3: 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol: A clorhidrato 2-((4-bromo-3-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (5 g, 13,12 mmol) se añadió ácido fórmico (75 ml) a ta. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con solución de bicarbonato de sodio ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron y se concentraron para obtener 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2,5 g, 9,65 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 3,95 (s, 3H). LCMS: 256,15 [M+H]⁺.

55

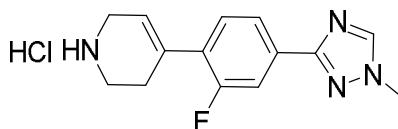
60



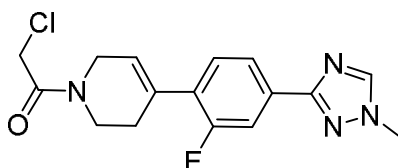
65

Etap 4: 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2 g, 7,84 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,66 g, 8,62 mmol) en 1,2-

dimetoxietano:agua (5:1, 60 ml) se añadió carbonato de potasio (3,24 g, 23,52 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) DCM (320 mg, 0,392 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 ml) y salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como eluyente para obtener 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,58 mmol, 72 % de rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,2, 12,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,09 (br d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: 359,67 [M+H]⁺.



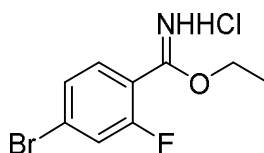
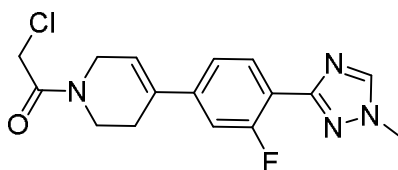
Etap 5: Clorhidrato de 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,57 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,2 g, 4,65 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (dd, *J*=1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,2, 12,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,69 (br s, 2H). LCMS: 259,06 [M+H]⁺.



Etap 6: 2-cloro-1-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 34, utilizando clorhidrato de 4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y cloruro de cloroacetilo. LCMS: 335,10 [M+H]⁺.

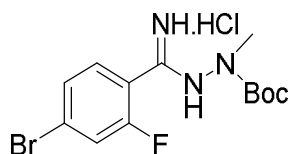
Producto intermedio 40

2-cloro-1-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona



Etap 1: Clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobenzimidato de etilo: A una solución en agitación de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5 g, 25,12 mmol) en etanol absoluto (100 ml) a 0 °C se burbujeó gas HCl (generado a partir de NaCl con H₂SO₄) inicialmente vigorosamente durante 1 h y a continuación lentamente durante 5 h a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a ta. El disolvente se concentró. El sólido se lavó con éter (100 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobenzimidato de etilo (5 g, 17,79 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,1, 10,8 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

5

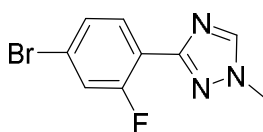


10

15

Etap 2: Clorhidrato de 2-((4-bromo-2-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo: A una solución de clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobenzimidato de etilo (5 g, 17,79 mmol) en piridina (50 ml) se añadió 1-metilhidrazincarboxilato de t-butilo (3,2 g, 21,34 mmol) a ta, y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido gomoso obtenido se trituró con dietil éter (50 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (50 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 2-((4-bromo-2-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (5 g, 13,12 mmol, 74 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,25 (br s, 1H), 10,35-10,07 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). LCMS: 346,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

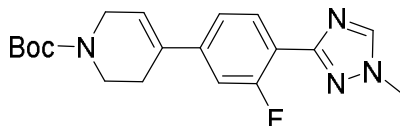


25

30

Etap 3: 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol: A un clorhidrato de 2-((4-bromo-2-fluorofenil)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (5 g, 13,12 mmol) se añadió ácido fórmico (75 ml) a ta. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con solución de bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron y se concentraron para obtener 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2,5 g, 9,65 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,59 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,7, 10,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,7, 8,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). LCMS: 256,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35



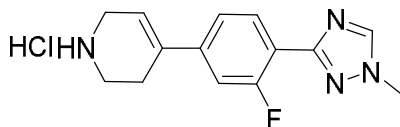
40

45

50

Etap 4: 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2 g, 7,84 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,66 g, 8,62 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5: 1, 60 ml) se añadió carbonato de potasio (3,24 g, 23,52 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) DCM (320 mg, 0,392 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 ml) y salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como eluyente para obtener 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,58 mmol, 72 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,10-8,0 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,16 (br s, 1H), 4,09 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,53 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS: 359,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

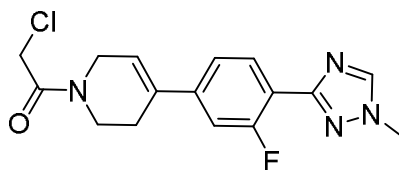


60

65

Etap 5: Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,79 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl 4M:1,4 dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (700 mg, 2,38 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,40 (br s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,0 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,39 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,72 (br s, 2H). LCMS: 259,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5



10

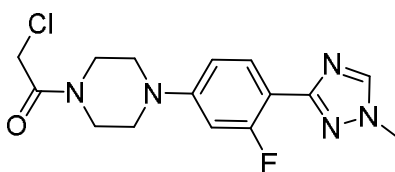
Etapa 6: 2-cloro-1-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona: Los compuestos base se prepararon por medio del procedimiento descrito para el producto intermedio 34, utilizando clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y cloruro de cloroacetilo. LCMS: 335,10 [M+H]⁺.

Producto intermedio 41

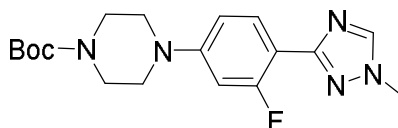
15

2-cloro-1-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etanona

20



25



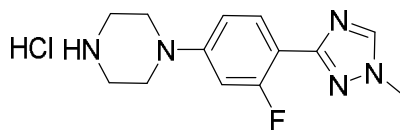
30

Etapa 1: 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2,5 g, 9,803 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,3 g, 39,215 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió carbonato de cesio (25,55 g, 78,431 mmol) y (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (0,610 g, 0,980 mmol). La mezcla se desgasificó durante 40 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,11 g, 0,490 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de calentamiento a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo como eluyente para obtener 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 4,986 mmol, 51 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,76-6,65 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,24 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS: 362,35 [M+H]⁺.

35

40

45

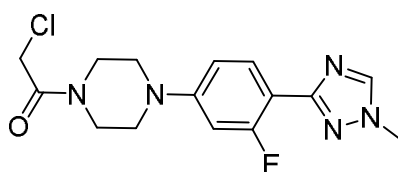


50

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina: A 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1 carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,61 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (100 ml) para obtener clorhidrato de 1-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina (1,4 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,19 (br s, 4H). LCMS: 294,10 [M+H]⁺.

55

60



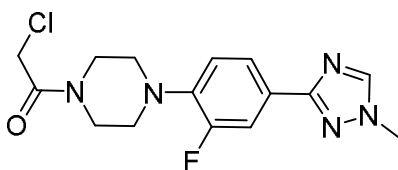
65

Etapa 3: 2-cloro-1-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 1-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina (1,4 g, 4,761 mmol) en diclorometano (100 ml)

se añadió trietilamina (3,9 ml, 28,571 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (1,1 ml, 14,285 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando metanol al 5 %:DCM como eluyente y a continuación se trituró con metanol 5 %:DCM en dietil éter (1:10 0, 100 ml), para obtener 2-cloro-1-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etanona (1,2 g, 3,560 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,81 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 9,87-6,81 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,28 (t, J = 4,5 Hz, 4H). LCMS: 338,22 [M+H]⁺.

10 Producto intermedio 42

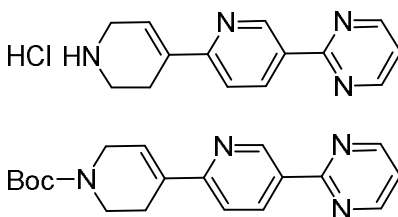
2-cloro-1-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona



20 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 37 utilizando 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. LCMS: 338,20 [M+H]⁺.

25 Producto intermedio 43

Clorhidrato de 5-(pirimidin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina



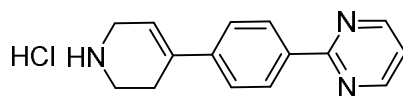
35 **Etapla 1: 4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:** A una solución agitada y desgasificada de ácido 6-bromopiridin-3-ilborónico (6 g, 29,73 mmol), 2-bromopirimidina (4,7 g, 29,73 mmol) en 1,2-dimetoxietano: agua (9:1, 160 ml) se añadió carbonato de cesio (38,6 g, 118,92 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,0 g, 2,973 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y a continuación se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (9,1 g, 29,73 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y a continuación se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente y se purificó adicionalmente mediante columna de fase reversa Reveleris C18 usando acetonitrilo 95 % en ácido fórmico acuoso (0,1 %) para obtener 4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 3,07 mmol, 10 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62 (br d, J = 1,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). LCMS: 339,17 [M+H]⁺.



60 **Etapla 2: Clorhidrato de 5-(pirimidin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina:** El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 37 utilizando 4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 239,2 [M+H]⁺.

65 Producto intermedio 44

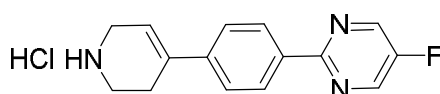
Clorhidrato de 2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)pirimidina



10 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 39 utilizando ácido (4-bromofenil)borónico, 2-bromopirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1. LCMS: 238,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 45

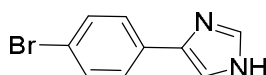
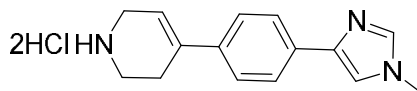
15 Clorhidrato de 5-fluoro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)pirimidina



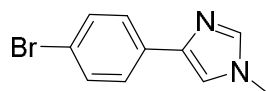
25 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 39 usando ácido (4-bromofenil)borónico, 2-bromo-5-fluoropirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1. LCMS: 256,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 46

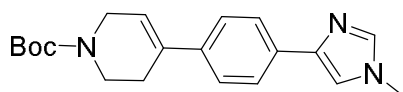
30 Diclorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



45 **Etapla 1: 4-(4-bromofenil)-1H-imidazol:** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (7,0 g, 25,3 mmol) en formamida (28 ml) se calentó a 140 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 4-(4-bromofenil)-1H-imidazol (5 g, 22,52 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H). LCMS: 222,78 [M+H]⁺.

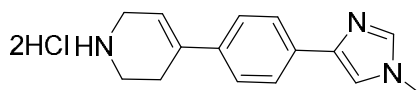


55 **Etapla 2: 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol:** A una mezcla de 4-(4-bromofenil)-1H-imidazol (2,0 g, 9,0 mmol) y carbonato de cesio (2 eq.) en THF (35 ml) a 0 °C se añadió yoduro de metilo (2,55 g, 18 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (80 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol (780 mg, 3,30 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 3,72 (s, 3H). LCMS: 236,78 [M+H]⁺.



65 **Etapla 3: 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:** A una solución agitada y desgasificada de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol (1,0 g, 6,355 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en (2,25 g, 6,991 mmol) en 1,2-

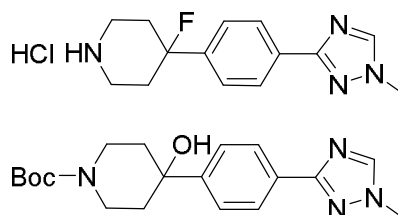
5 dimetoxietano:agua (5:1, 54 ml) se añadió carbonato de potasio (1,98 g, 19,06 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (517 mg, 0,635 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y a continuación se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 ml) y salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 80 % en hexano como eluyente para obtener 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (955 mg, 2,817 mmol, 42 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,0 (br s, 2H), 3,54 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,47 (br s, 2H), 1,43 (s, 9H). LCMS: 340,23 [M+H]⁺.



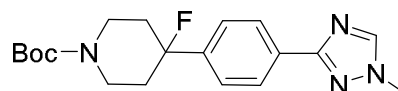
20 **Etapa 4: Diclorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina:** El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 37 utilizando 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 240,2 [M+H]⁺.

20 Producto intermedio 47

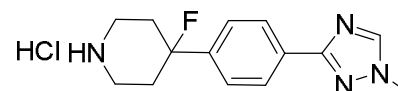
25 Clorhidrato de 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina



35 **Etapa 1: 4-hidroxi-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:** A una solución fría (-78 °C) y agitada de 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2,7 g, 11,34 mmol) en THF (60 ml) se añadió N-butil-litio (2,50 M en hexano, 5,4 ml, 13,61 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. A esta se añadió una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g, 11,34 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente y se purificó adicionalmente mediante columna de fase reversa C-18 Reveleris usando acetonitrilo 65 % en ácido fórmico acuoso (0,1 %) para obtener 4-hidroxi-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,35 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15-7,94 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (br d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,38 (br t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,91 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS: 358,92 [M+H]⁺.



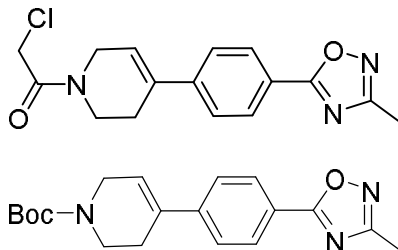
55 **Etapa 2: 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:** A una solución agitada de 4-hidroxi-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,33 mmol) en DCM (60 ml) a -78 °C, se añadió DAST (0,7 ml, 4,99 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta ta con agitación durante un período de 2 h. Después de completar la reacción, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo diclorometano (3 X 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando acetato de etilo al 15 % en hexano como eluyente para obtener 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2,50 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 2H), 7,49-7,30 (m, 3H), 4,06 (d, J = 2,0 Hz, 5H), 3,29 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,46-2,22 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS: 382,92 [M+H]⁺.



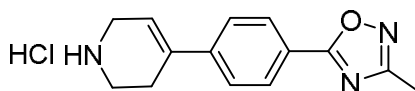
Etapas 3: Clorhidrato de 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina: A una solución agitada de 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,77 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener clorhidrato de 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina (570 mg, 1,92 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (br s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,36 (m, 3H), 4,03 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H). LCMS: 261,14 [M+H]⁺.

Producto intermedio 48

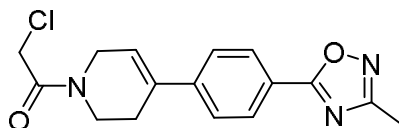
2-cloro-1-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona



Etapas 1: 4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 5-(4-bromofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (0,5 g, 2,091 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,647 g, 2,091 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,147 g, 0,209 mmol) y carbonato de cesio (1,363 g, 4,18 mmol) se desgasificó con ciclos de vacío/nitrógeno (3x). Esta mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las sustancias orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice con elución de acetato de etilo 0-100 % en hexanos para obtener 4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,879 mmol, 42,0 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,22 (br, 1H), 4,15 (br, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,58 (br, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS: 342,20 [M+H]⁺.



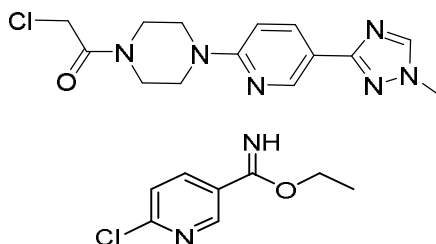
Etapas 2: Clorhidrato de 3-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol: Se agitó 4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,879 mmol) en HCl 4M en dioxano a ta durante la noche. La mezcla se concentró directamente en un evaporador rotatorio y se secó para dar clorhidrato de 3-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol (0,16 g, 0,663 mmol, 75 % de rendimiento). Este material se usó sin purificación adicional. LCMS: 242,10 [M+H]⁺.



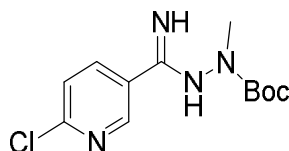
Etapas 3: 2-cloro-1-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona: A una suspensión de clorhidrato de 3-metil-5-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol (0,16 g, 0,663 mmol) en DCM (6,63 ml) a 0 °C se añadió trietilamina pura (0,277 ml, 1,989 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió anhídrido cloroacético sólido (0,113 g, 0,663 mmol) en una parte. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona bruta que se usó sin purificación adicional. LCMS: 318,00 [M+H]⁺.

Producto intermedio 49

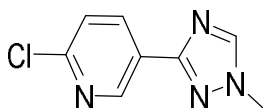
2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona



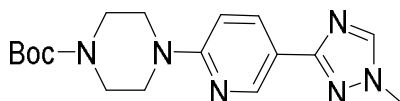
Etapa 1: 6-cloronicotinimidato de etilo: A una solución agitada de 6-cloronicotinonitrilo (50 g, 362,3 mmol) suspendida en etanol absoluto (800 ml) a 0 °C se burbujeó gas HCl (generado a partir de NaCl y H₂SO₄) inicialmente vigorosamente durante 1 h y a continuación lentamente durante 5 h. La solución se dejó en agitación durante la noche a ta. El disolvente se concentró. El sólido obtenido se lavó con éter (300 ml) y se secó para obtener 6-cloronicotinimidato de etilo (50 g, 271 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43-4,26 (m, 2H), 1,32(s, 3H). LCMS: 185,6 [M+H]⁺.



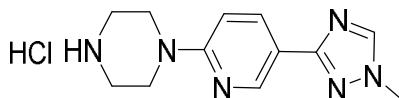
Etapa 2: 2-((6-cloropiridin-3-il)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-cloronicotinimidato de etilo (15 g, 81,5 mmol) en piridina (150 ml) se añadió 1-metilhidrazincarboxilato de t-butilo (11,5 ml, 81,5,0 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 16 h, y el disolvente se concentró a presión reducida. El líquido gomoso obtenido se trituró con dietil éter (200 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (100 ml) y se secó para obtener 2-((6-cloropiridin-3-il)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (14 g, 49,3 mmol, 60 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 10,0-10,01(m, 1H), 10,02-10,04(m, 1H), 8,09(s, 1H), 3,01(s, 3H), 1,04(s, 9H). LCMS: 284,03 [M+H]⁺.



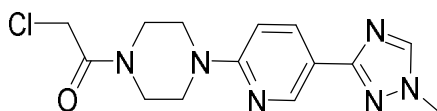
Etapa 3: 2-cloro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina: A un 2-((6-cloropiridin-3-il)(imino)metil)-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (30 g, 105,6 mmol) se añadió ácido fórmico (350 ml) a ta. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h y la mezcla se concentró. El residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 150 ml), se secaron y se concentraron para dar un sólido que se lavó adicionalmente con éter (300 ml) y se secaron para obtener 2-cloro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (8 g, 41,2 mmol, 41 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,08 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 8,01-8,02 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,72 (s, 3H). LCMS: 194,18 [M+H]⁺.



Etapa 4: 4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-cloro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (4 g, 20,61 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, 41 mmol) en NMP (20 ml) se calentó en un tubo sellado durante 36h. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió agua fría. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 250 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener 4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 8,1 mmol, 40 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 2,1, Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (d, J = 3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H). LCMS: 344,02 [M+H]⁺.



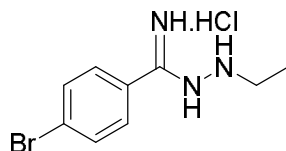
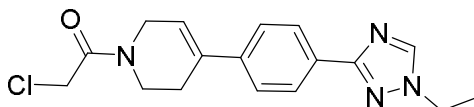
Etapa 5: Clorhidrato de 1-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazina: A 4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (20 ml) para obtener clorhidrato de 1-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazina (1 g, 3,57 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,652 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,1, Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,234(br s, 4H). LCMS: 245,15 [M+H]⁺.



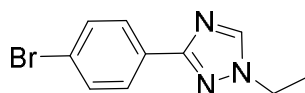
Etapa 6: 2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 1-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazina (0,8 g, 3,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (3 ml, 22,08 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (3 ml, 9,79 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener 2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona (0,400 g, 1,25 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, J = 1,8, Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,73-6,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,77-3,76 (d, 5,1 Hz, 4H), 3,66-3,62 (m, 2H).

Producto intermedio 50

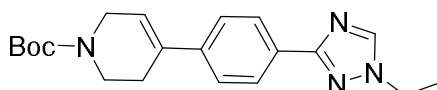
2-cloro-1-(4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona



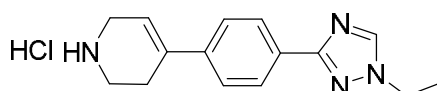
Etapa 1: Clorhidrato de 4-bromo-N'-etilbenzimidohidrazida: A una solución de clorhidrato de 4-bromobenzimidato de etilo (1 g, 3,82 mmol) en piridina (15 ml) se añadió oxalato de etilhidrazina (687 mg, 4,58 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 16 h, y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener un líquido gomoso. Este material gomoso se trituró con dietil éter (100 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (50 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 4-bromo-N'-etilbenzimidohidrazida (0,9 g, 3,24 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS: 244,04 [M+H]⁺.



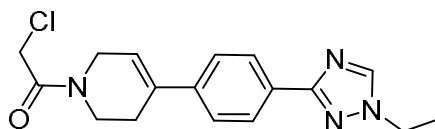
Etapa 2: 3-(4-bromofenil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol: A un clorhidrato de 4-bromo-N'-etilbenzimidohidrazida (7 g, 29,04 mmol) se añadió ácido fórmico (70 ml) a ta y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron y se concentraron para dar un sólido que se lavó adicionalmente con éter (150 ml) y se secaron para obtener 3-(4-bromofenil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol (1,5 g, 5,97 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,25 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS: 252,10 [M+H]⁺.



Etapa 3: 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (1 g, 3,91 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 4,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 60 ml) se añadió carbonato de potasio (1,61 g, 11,73 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (0,16 g, 0,195 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 ml) y salmuera (1 X 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para obtener 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,69 mmol, 43 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,24 (br s, 1H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (br s, 2H), 3,55 (br t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,48-1,39 (m, 12H). LCMS: 354,91 [M+H]⁺.



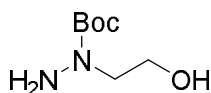
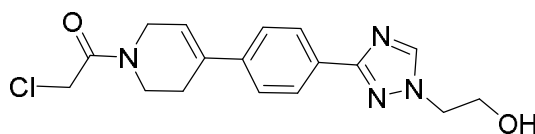
Etapa 4: Clorhidrato de 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (50 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,3 g, 1,03 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (br s, 1H), 4,25 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS: 255,56 [M+H]⁺.



Etapa 5: 2-cloro-1-(4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,3 g, 1,03 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,8 ml, 6,20 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,2 ml, 3,11 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (150 mg, 4,54 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. LCMS: 331,34 [M+H]⁺.

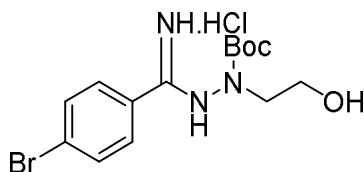
Producto intermedio 51

2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona



Etapa 1: 1-(2-hidroxietil)hidrazincarboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-hidraziniletanol (3 g, 39,47 mmol) en etanol (30 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (7,7 ml, 33,52 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1-(2 hidroxietil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (5 g, 28,4 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un líquido oleoso. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 9H).

5

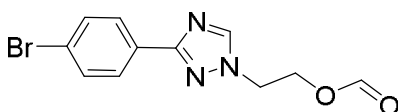


10

15

Etapa 2: clorhidrato de 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-(2-hidroxi-etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo; A una solución de clorhidrato de 4-bromobenzimidato de etilo (2 g, 7,63 mmol) en piridina (20 ml) se añadió 1-(2-hidroxi-etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (1,6 mg, 4,58 mmol) a ta, y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido gomoso obtenido se trituró con dietil éter (100 ml) para obtener un sólido que se filtró, se lavó adicionalmente con dietil éter (50 ml) y se secó para obtener clorhidrato de 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-(2-hidroxi-etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,30 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso. LCMS: 358,15 [M+H]⁺.

20

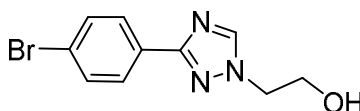


25

30

Etapa 3: Formiato de 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo; A un clorhidrato de 2-((4-bromofenil)(imino)metil)-1-(2-hidroxi-etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (0,8 g, 2,24 mmol) se añadió ácido fórmico (8 ml) a ta, y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron y se concentraron para obtener formiato de 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo en forma de un sólido blanquecino. El material bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

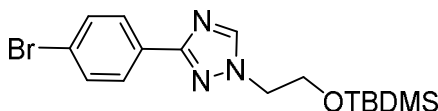
35



40

Etapa 4: 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol; A un formiato de 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo (0,6 g, 2,03 mmol) se añadió HCl 6N (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con éter (150 ml) y se secó para obtener 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (0,4 g, 1,49 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,98 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H). LCMS: 268,11 [M+H]⁺.

45

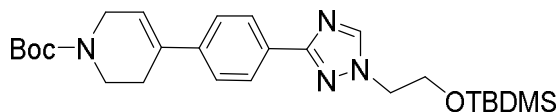


50

55

Etapa 5: 3-(4-bromofenil)-1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol; A un 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (2 g, 7,49 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió terc-butildimetilsilano (1,7 g, 11,23 mmol), imidazol (1,3 g, 18,74 mmol) y DMAP (80 mg, 0,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 ml) y salmuera (2 X 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) con acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener 3-(4-bromofenil)-1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol (1,8 g, 4,72 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 382,25 [M+H]⁺.

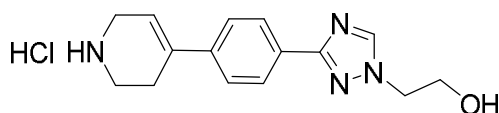
60



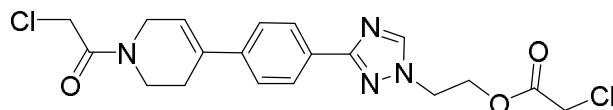
65

Etapa 6: 4-(4-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol (2 g, 5,24 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-

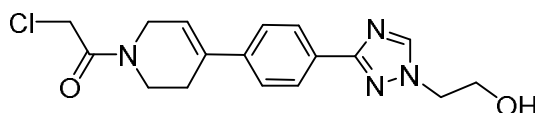
butilo (1,94 g, 6,29 mmol) en 1,4-dioxano:agua (5:1, 60 ml) se añadió carbonato de sodio (2,1 g, 15,72 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) DCM (0,213 g, 0,262 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo durante 4. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 ml) y salmuera (2 X 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener 4-(4-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,10 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 484,99 [M+H]⁺.



Etapa 7: Clorhidrato de 2-(3-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol: A 4-(4-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5,55 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4M:1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (100 ml) para obtener clorhidrato de 2-(3-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (0,9 g, 2,94 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 271,18 [M+H]⁺.



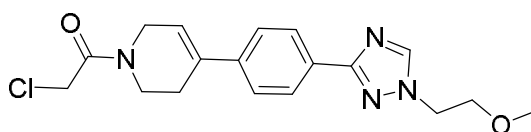
Etapa 8: 2-cloroacetato de 2-(3-(4-(1-(2-cloroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo: A una solución agitada de clorhidrato de 2-(3-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (1 g, 3,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (2,63 ml, 19,56 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,73 ml, 9,08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener 2-cloroacetato de 2-(3-(4-(1-(2-cloroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo (900 mg, 2,13 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,29 (br s, 1H), 4,53 (s, 4H), 4,49-4,43 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (br d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,62 (br s, 1H). LCMS: 423,16 [M+H]⁺.



Etapa 9: 2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución de 2-cloroacetato de 2-(3-(4-(1-(2-cloroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo (0,9 g, 2,13 mmol) en mezcla de THF:MeOH:H₂O (1:1:1, 15 ml) se añadió hidróxido de litio (268 mg, 6,40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (0,6 g, 1,73 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 347,22 [M+H]⁺.

Producto intermedio 52

2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona

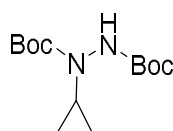
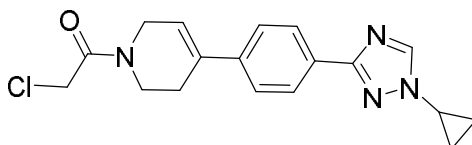


A una solución de 2-cloroacetato de 2-(3-(4-(1-(2-cloroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilo (0,4 g, 2,17 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruo de sodio (260 mg, 10,83 mmol) y yoduro de metilo (0,2 ml,

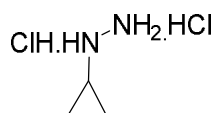
3,25 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 X 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (0,2 g, 0,55 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 6,29 (br s, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,18 (br d, J = 17,6 Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,62 (br s, 1H). LCMS: 361,34 [M+H]⁺.

Producto intermedio 53

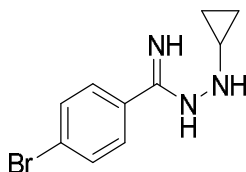
2-cloro-1-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona



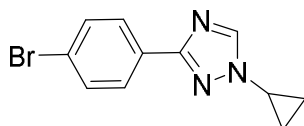
Etapa 1: 1-ciclopropilhidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo: A una solución agitada de diazen-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (30 g, 0,131 mol) en DMF (300 ml), se añadió ácido ciclopropilborónico (22,6 g, 0,263 mol) y Cu(OAc)₂ (2,38 g, 0,013 mol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con agua fría (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice 100-200 mesh) utilizando 10-20 % EtOAc/hexano como eluyente para obtener 1-ciclopropil-hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (20 g, rendimiento 57 %) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,98 (bs, 0,7H), 8,87 (bs, 0,3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 18H) 0,70-0,48 (m, 4H).



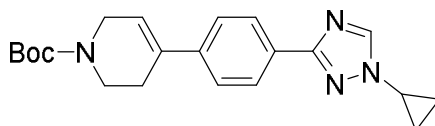
Etapa 2: Diclórhidrato de ciclopropilhidrazina: A una solución agitada de 1-ciclopropilhidrazin-1, 2-dicarboxilato de di-terc-butilo (20 g, 0,073 mol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (200 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se concentró directamente en un evaporador rotatorio y se trituró con dietil éter. El producto bruto obtenido (10 g, 99 % de rendimiento) se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (bs, 6H), 2,65-2,59 (m, 1H), 0,61-0,53 (m, 4H).



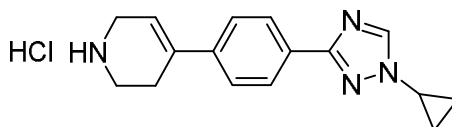
Etapa 3: 4-bromo-N'-ciclopropilbenzimidohidrazida: A una solución de clorhidrato de 4-bromobenzimidato de etilo (5,0 g, 0,022 mol) en piridina (50 ml) se añadió diclorhidrato de ciclopropilhidrazina (3,8 g, 0,026 mol). La mezcla se agitó durante 16 h a ta. El disolvente se concentró a presión reducida para dar un líquido gomoso que se trituró con dietil éter varias veces para obtener 4-bromo-N'-ciclopropilbenzimidohidrazida. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (4,4 g, rendimiento 80 % de producto bruto). LCMS: 254,06 [M+H]⁺.



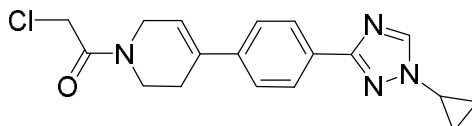
Etapa 4: 3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol: A una solución agitada de 4-bromo-N'-ciclopropilbenzimidohidrazida (4,4 g, 1,9 mmol) en ácido fórmico (50 ml), se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró directamente en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200 mesh) utilizando 50-60 % de EtOAc/hexano como eluyente para obtener 3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol (250 mg, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,67-3,59 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 4H). LCMS: 264,04 [M+H]⁺.



Etapa 5: 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada y desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol (230 mg, 0,871 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (322,9 mg, 1,045 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua (5:1, 6 ml) se añadió K₂CO₃ (240,3 mg, 1,742 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) DCM (71 mg, 0,087 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de reflujo a durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta ra, se diluyó con agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) utilizando 60-70 % de EtOAc/hexano como eluyente para obtener 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 60 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,12 (br s, 1H), 4,09 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,10 (m, 4H). LCMS: 367,3 [M+H]⁺.



Etapa 6: Clorhidrato de 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina: A una solución agitada de 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,601 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y se trituró con dietil éter (3 ml) para obtener clorhidrato de 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (170 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (br s, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,28 (br s, 1H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,31 (br s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 1,19-1,02 (m, 4H).

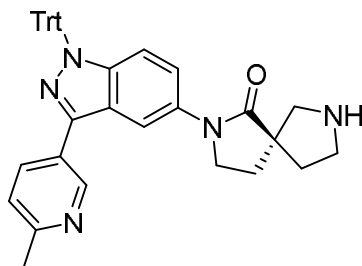


Etapa 7: 2-cloro-1-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona: A una solución agitada de clorhidrato de 4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (170 mg, 0,562 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,55 ml, 3,934 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (190 mg, 1,686 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 100-200) utilizando 3 % metanol/DCM como eluyente para obtener 2-cloro-1-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (92 mg, 48 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 2H), 6,28 (br s, 1H), 4,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,25-4,13 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 1,18-1,0 (m, 4H). LCMS: 343,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 54

(S)-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5



10

15

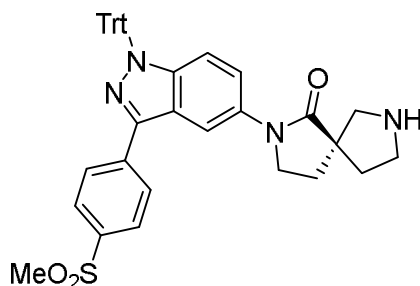
El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 8, utilizando (*R*)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 7) y ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico en la etapa 1. LCMS: 590,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 55

20

(*S*)-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

25



30

35

Se preparó el compuesto base siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 8, utilizando (*R*)-7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 7) y ácido (4-(metilsulfonyl)fenil)borónico en la etapa 1. LCMS: 653,20 [M+H]⁺.

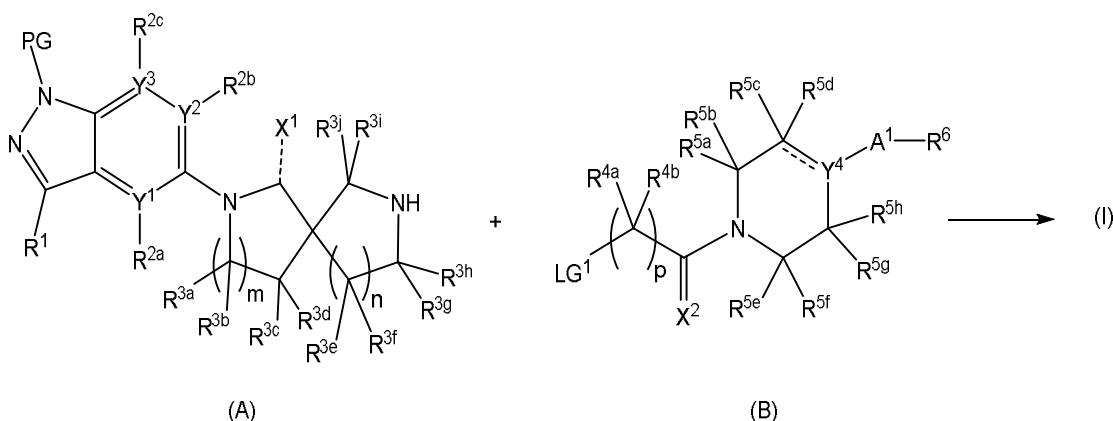
Procedimiento general A: Alquilación de amina secundaria

40

45

50

55



60

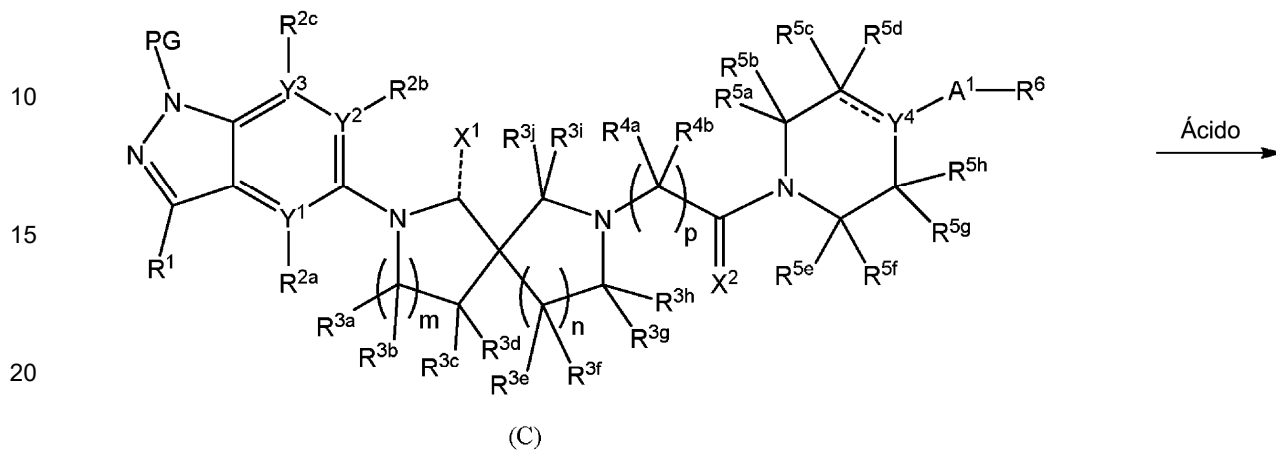
A una solución de amina secundaria correspondiente (**A**) (1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (0,1-0,5 M, la concentración inicial de amina secundaria en DMF variaba de 0,1 M a 0,5 M en función de la solubilidad) a 25 °C, se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina pura (se utilizaron 3-6 eq., exceso de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina o se utilizó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en lugar de trimetilamina) seguido de una adición de un agente alquilante correspondiente (**B**) (1,0-1,1 eq., preferiblemente 1 eq. de agente alquilante para minimizar la alquilación) en una parte. La mezcla se agitó a ta durante 6-24 h (cuando era deseable, la mezcla se calentó a 50 °C). Una vez finalizada según lo determinado por LCMS, la mezcla 1) se concentró bien directamente en un evaporador rotatorio para dar la mezcla bruta que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional, o 2) se purificó en una

65

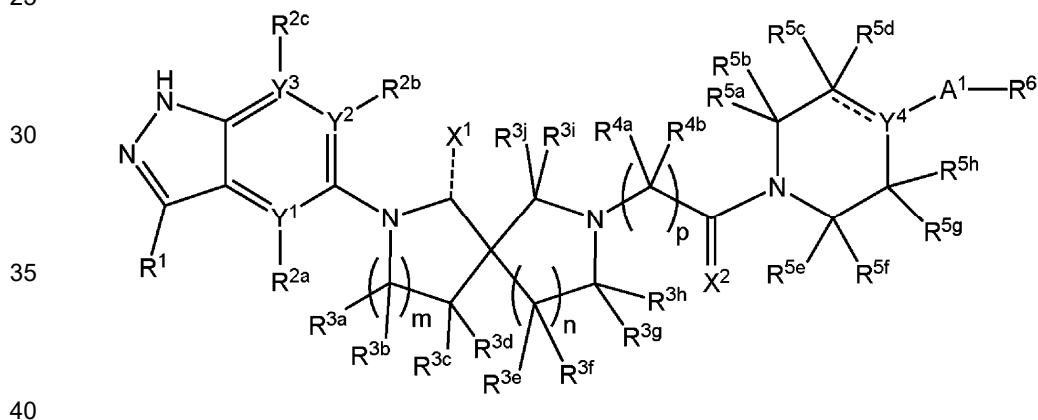
columna de gel de sílice con elución de metanol en diclorometano o se purificó en una columna RP-C18 con elución de acetonitrilo en agua en presencia de ácido fórmico al 0,1 % para obtener el compuesto deseado de fórmula (I).

Procedimiento general B: Desprotección de indazol

5



25



45 Una solución de indazol protegido (tritol o THP) (C) (1 eq.) en diclorometano:ácido trifluoroacético:agua (3:1:0,5, 0,05 o 0,5 M, las condiciones variaron en función de la solubilidad del material de partida y en algunas preparaciones se usó una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético) se agitó a 25 °C durante la noche. Una vez completada según lo determinado por LCMS, la reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (o se extrajo con acetato de etilo o mezclas de acetato de etilo/tetrahidrofurano). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto (D). El producto bruto (D) se purificó a continuación bien 1) en una columna de gel de sílice con elución de 0-100 % (amonio 7M 0-10 % en metanol):diclorometano o 2) se purificó en una columna RP-C18 con elución de 0-100 % acetonitrilo:agua en presencia de ácido fórmico 0,1 % para obtener el compuesto puro (D) (cuando el material bruto se purificó en columna de HPLC RP-C18 (o cartuchos C18), se liberó base de los compuestos usando bicarbonato de sodio acuoso saturado acuoso y se extrajeron con diclorometano, acetato de etilo o mezclas acetato de etilo:THF).

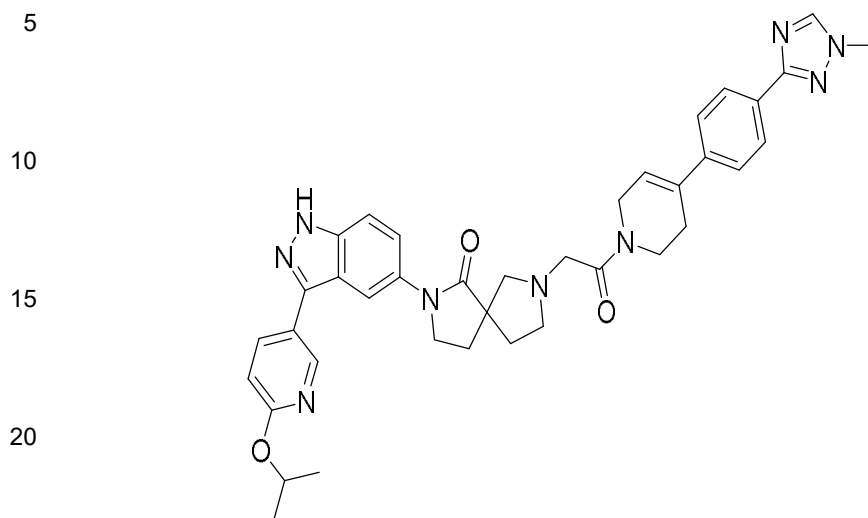
55

Procedimiento general C: Preparación de sal clorhidrato

60 El compuesto (D) se disolvió en un disolvente adecuado (diclorometano 0,1-0,5 M, metanol o alcohol *i*-propílico y, en algunos casos, se añadió aproximadamente 10 % de metanol antes de la adición de ácido clorhídrico) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico (1-3 eq., 2,0 M en dietil éter) mediante una jeringa. El precipitado se agitó durante 5-10 min a 0 °C. El exceso de disolvente(s) y ácido clorhídrico se eliminaron utilizando un evaporador rotatorio a 0 °C. El producto se secó para obtener la sal de ácido clorhídrico correspondiente (la equivalencia de sal clorhidrato se determinó mediante análisis de RMN¹H).

65 Ejemplo 1

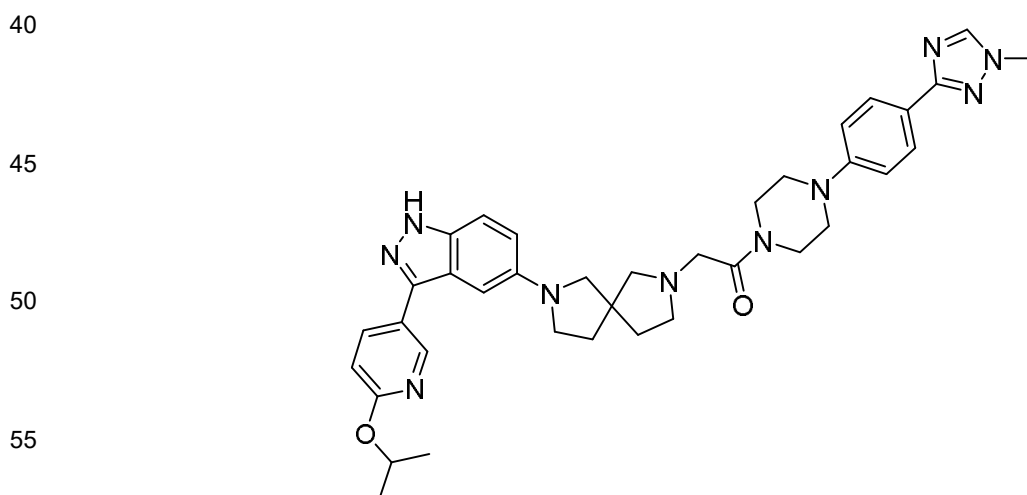
2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



25 El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y C utilizando 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 4) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C; HCl sal) δ 13,09 (s, 1H), 10,17 (s, 0,5H), 8,74 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,35 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,32-3,21 (m, 3H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,33-2,22 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). LCMS: 672,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

35 2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona



60 El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento general A, utilizando 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano (producto intermedio 3) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 32). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1 H), 8,70 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 8,56, 2,45 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J* = 8,93 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,93 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J* = 9,00 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 5,26-5,35 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,72 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,31-3,36 (m, 5 H), 3,12-3,28 (m, 5 H), 2,64-2,74 (m, 2 H), 2,53-2,64 (m, 2 H), 1,90-2,06 (m, 2 H), 1,76-1,89 (m, 2 H), 1,32 (d, *J* = 6,11 Hz, 6 H). LCMS: 661,40 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

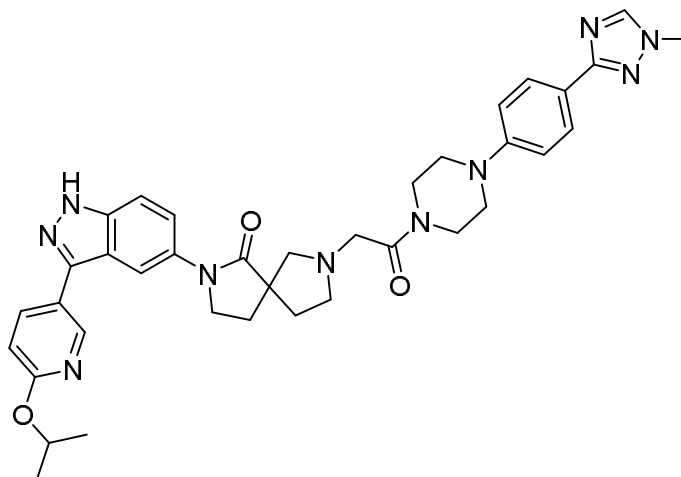
2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15

20



25

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y C utilizando 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 4) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 32). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C ; HCl sal) δ 13,04 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 4H), 3,69 (br s, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,10-3,09 (2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H). LCMS: 675,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 4

2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona

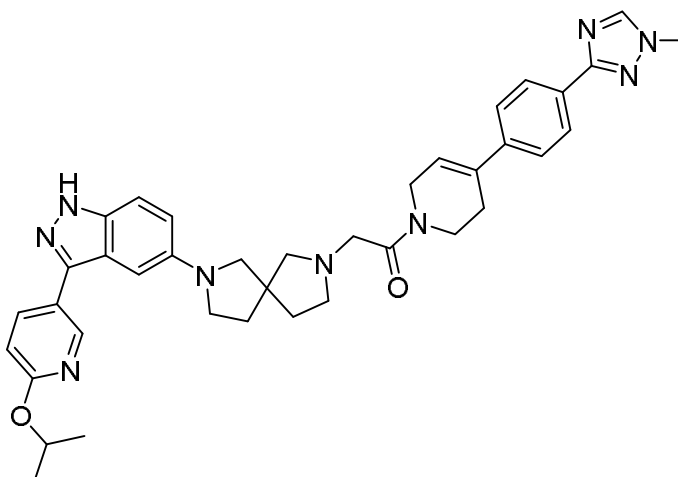
35

40

45

50

55



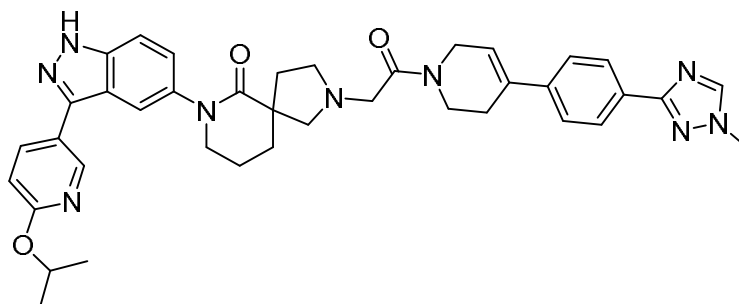
60

El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento general A, utilizando 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano (producto intermedio 3) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 12,63 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,68, 2,32$ Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,93$ Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 3H), 6,26 (br s, 1H), 5,33 (quin, $J = 6,17$ Hz, 1H), 4,09-4,36 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (br s, 2H), 3,26-3,43 (m, 6H), 2,59-2,81 (m, 6H), 1,94-2,09 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,12$ Hz, 6H). LCMS: 658,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

Ejemplo 5

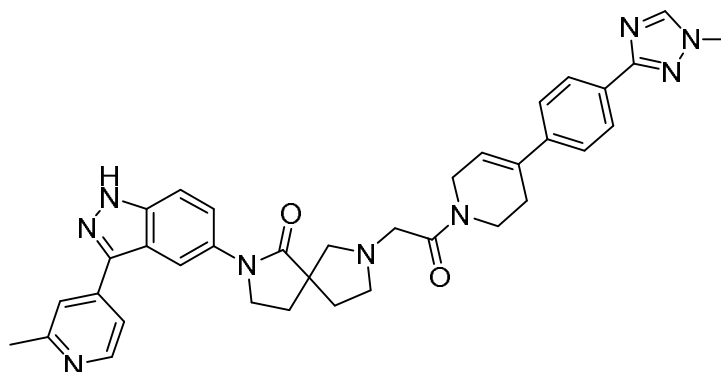
7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-6-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento general A utilizando 7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-6-ona (producto intermedio 12) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,3 (br, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,68-3,66 (m, 6H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,11-2,00 (m, 8H), 1,38 (d, 6H). LCMS: 686,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

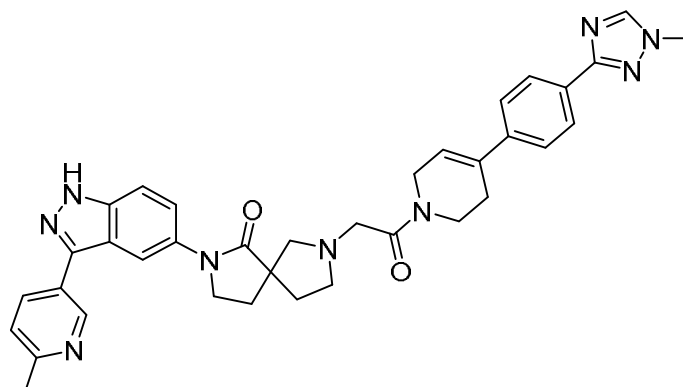
7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 23) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,10 (br, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,15-8,04 (m, 4H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 4H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,60 (s, br, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,30 (br, 1H), 1,95-1,93 (m, 2H). LCMS: 628,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

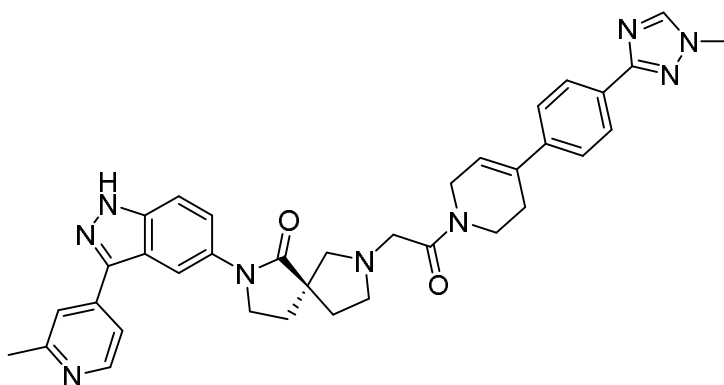
7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando 2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 24) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). LCMS: 628,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

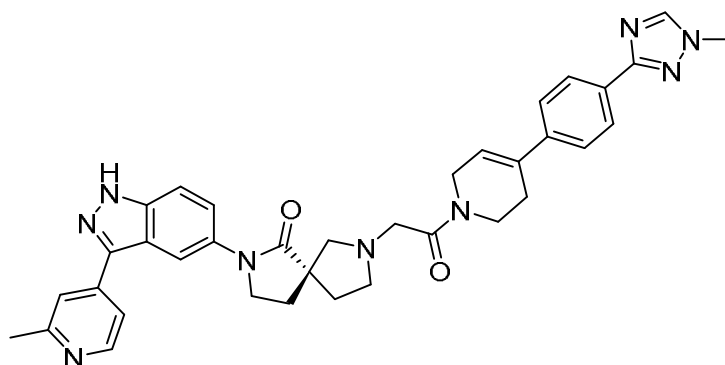
(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 21) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,10 (br, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,15-8,04 (m, 4H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 4H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,60 (s, br, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,30 (br, 1H), 1,95-1,93 (m, 2H). LCMS: 628,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

(R)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (R)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 22) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). LCMS: 628,30 [M+H]⁺.

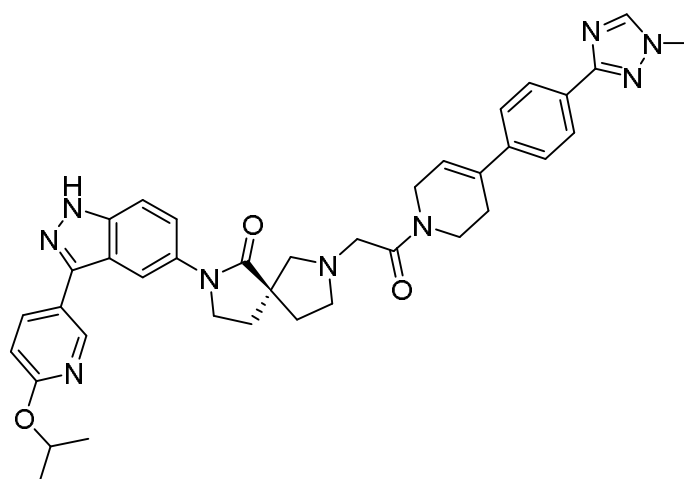
Ejemplo 10

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15

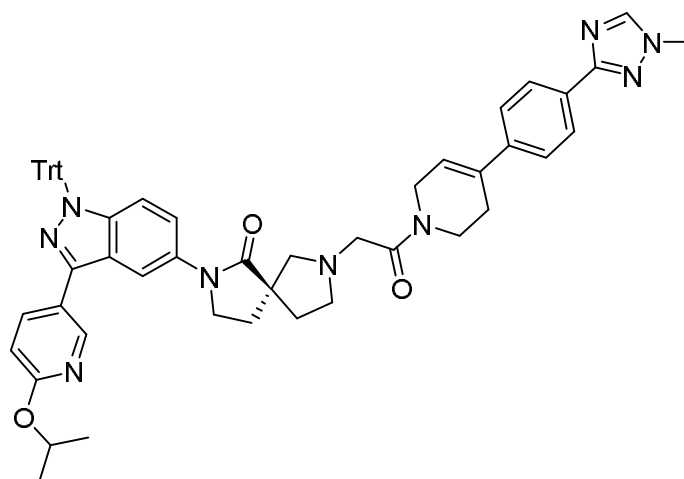


20

25

30

35



40

45

50

55

60

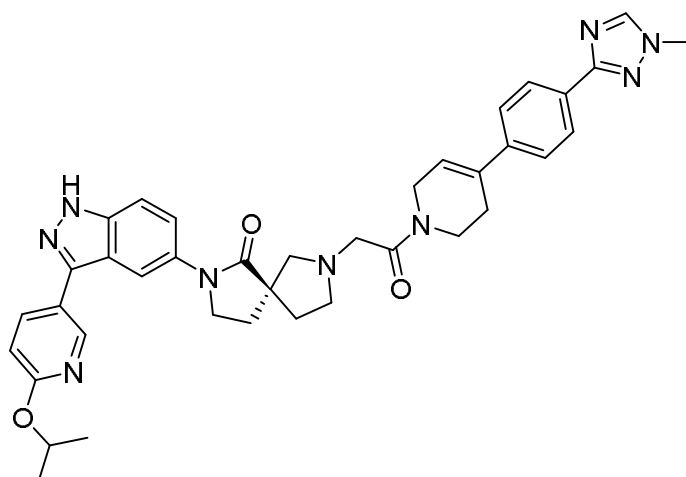
65

Etapas 1: (S)-2-(3-(6-isopropoxypiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución en agitación de (S)-2-(3-(6-isopropoxypiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) (5 g, 7,898 mmol) en DMF, se añadió DIPEA (8,16 ml, 47,393 mmol) seguido de 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 31) (2,49 g, 7,898 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con agua fría (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna combinada para obtener (5 g, 5,47 mmol, 70 % de rendimiento) (S)-2-(3-(6-isopropoxypiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 9H), 7,22-7,20 (m, 6H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,31-4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84-3,65 (m, 4H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,95-2,73 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 4H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS: 914,52 [M+H]⁺.

5

10

15



20 **Etapla 2:** **(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona:** A una solución agitada de (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (5 g, 5,47 mmol) en DCM (170 ml) se añadió TFA (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta ta después de 5 min y a continuación se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna combinada para obtener (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (2,64 g, 3,9 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 5H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS: 672,47 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 11

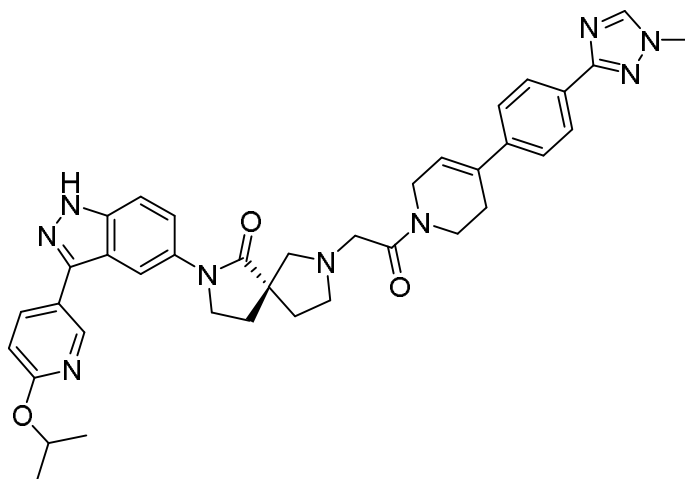
(R)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

40

45

50

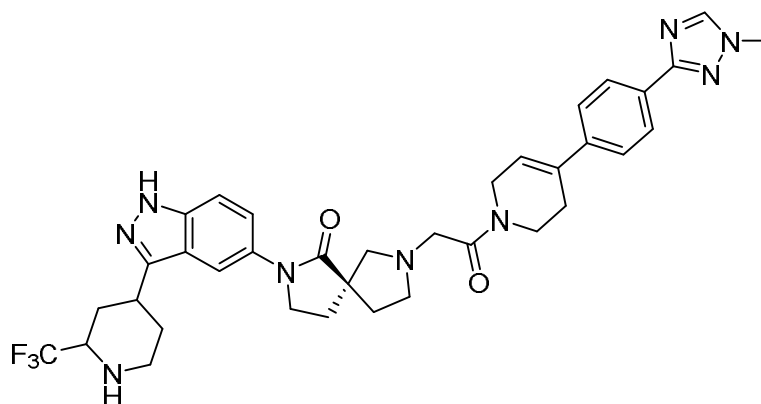
55



60 El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (R)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,4-10,3 (br, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,15-8,02 (m, 5H), 7,79 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,27 (br, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 5H), 3,66 (m, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,42 (d, 6H). LCMS: 672,30 [M+H]⁺.

65 Ejemplo 12

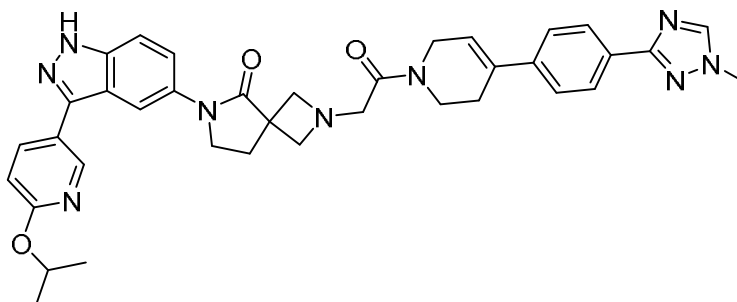
(5S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento general A usando (5S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 10) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). LCMS: 688,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-5-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento general A, utilizando 6-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-5-ona (producto intermedio 13) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,35-6,32 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,92-3,888 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,36-3,32 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,35 (d, 6H). LCMS: 658,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

(S)-7-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

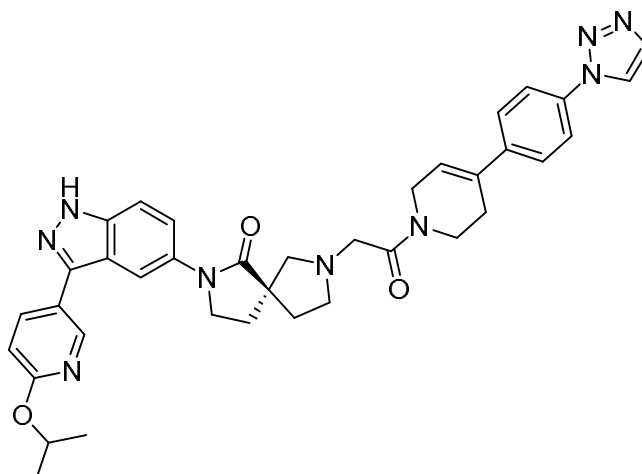
5

10

15

20

25



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-cloroetanona (producto intermedio 37). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-HCl sal) δ 13,30-13,2 (br, 1H), 10,60 (br, 0,6H), 10,30 (br, 0,4 H), 8,87 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,22 (br, 2H), 4,10 (br, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,77 (br, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,51 (br, 1H), 2,50 (br, 1H), 2,40-2,210 (m, 4H), 1,34 (d, 6H). LCMS: 658,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

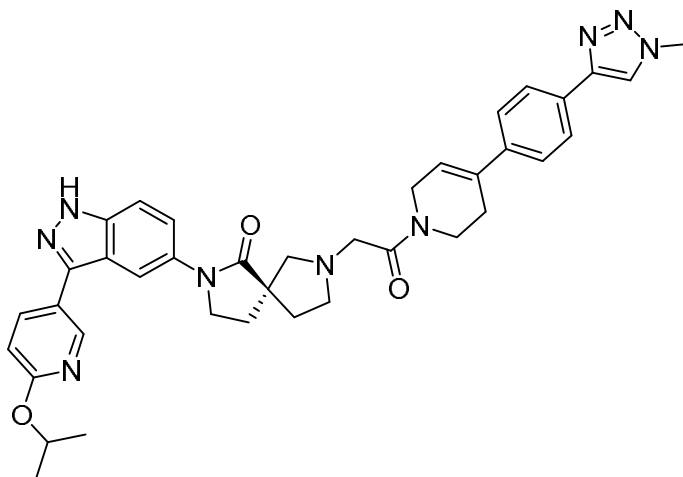
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

35

40

45

50



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 38). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-HCl sal) δ 13,30 (br, 1H), 10,60 (br, 0,6H), 10,40 (br, 0,4 H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,85-7,82 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,50-2,20 (m, 4H), 1,35 (dd, 6H); LCMS: 672,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

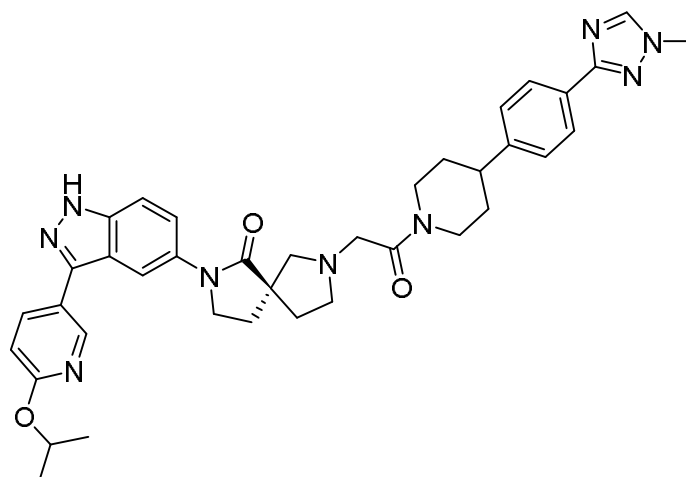
65

5

10

15

20



25

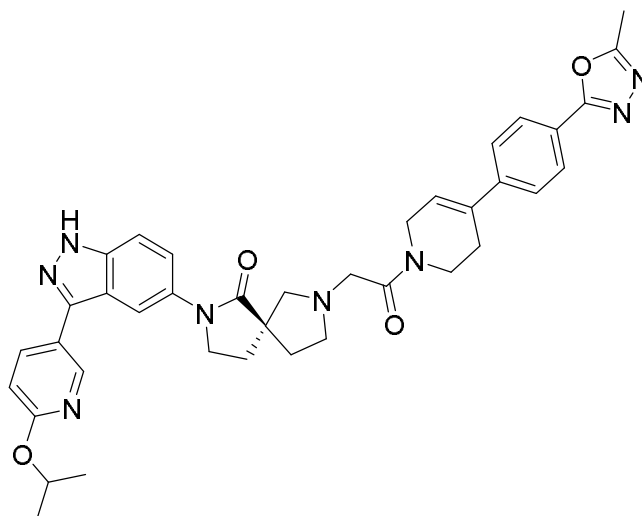
El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)etanona (producto intermedio 33). LCMS: 674,40 [M+H]⁺.

30

35

40

45



50

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 36). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-HCl sal) δ 13,35 (br, 1H), 10,50 (br, 0,6H), 10,25 (br, 0,4 H), 8,75 (s, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,73-7,62 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 5H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 4H), 1,35 (dd, 6H). LCMS: 673,30 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 18

(S)-7-(2-(4-(4-(5-(etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

60

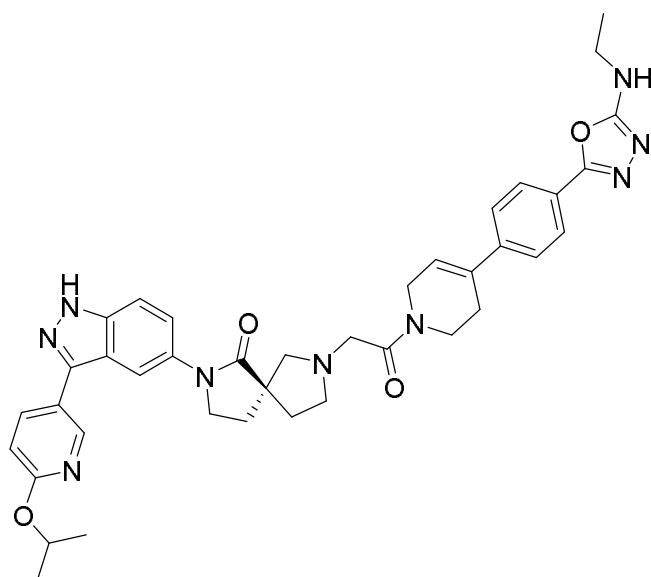
65

5

10

15

20



25

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(5-etilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 35). LCMS: 702,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

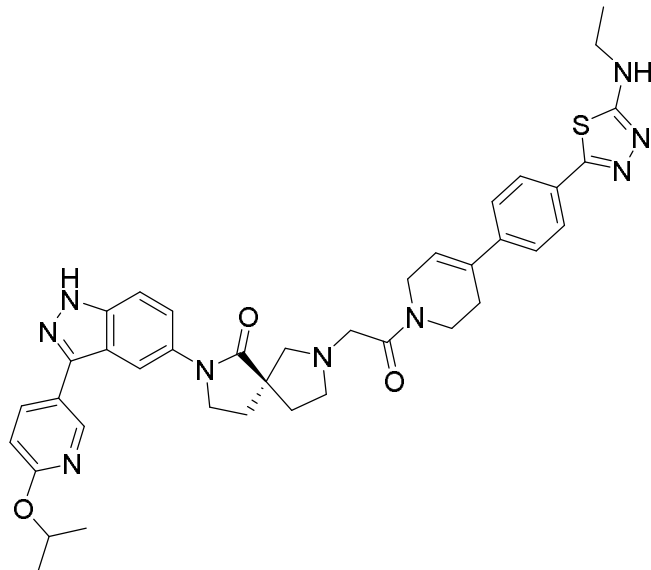
(S)-7-(2-(4-(4-(5-etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

35

40

45

50



55

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(5-etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 34). LCMS: 718,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

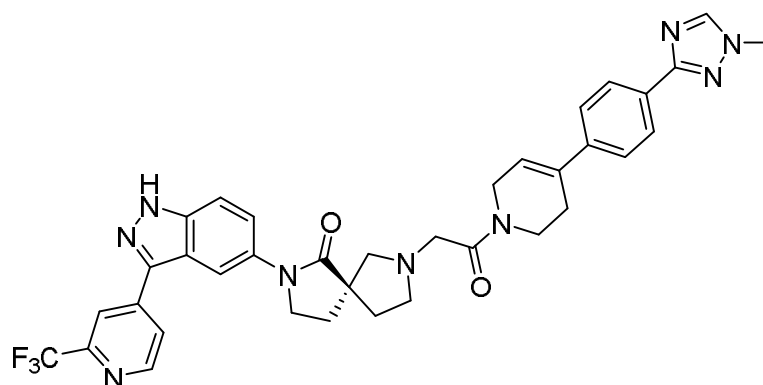
(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

65

5

10

15



20

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 9) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 -HCl sal) δ 14,0 (br, 1H), 10,60 (br, 0,6H), 10,40 (br, 0,4 H), 8,90 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36-8,31 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,14 (br, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 3H), 3,61-3,60 (br, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,70 (br, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,40-2,10 (m, 4H). LCMS: 682,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

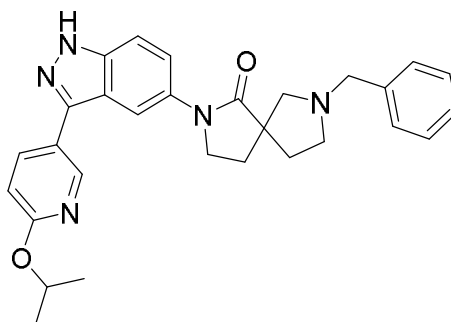
Ejemplo 21

7-benzil-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35

40



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, utilizando 2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 4) y (bromometil)benzeno. LCMS: 482,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Ejemplo 22

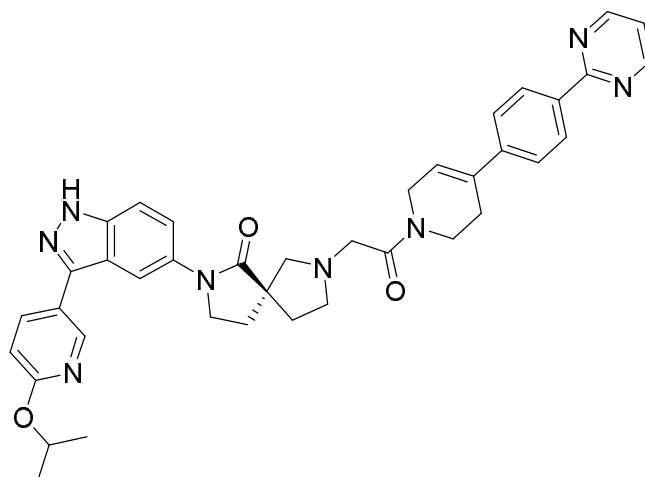
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-oxo-2-(4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

50

55

60

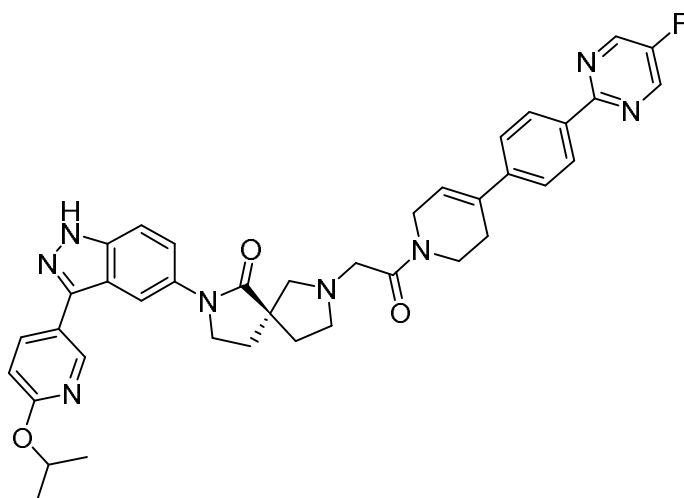
65



A una mezcla de ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) (0,2 g, 0,240 mmol) y clorhidrato de 2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)pirimidina (producto intermedio 44) (0,057 g, 0,240 mmol) en DMF (2,403 ml) a 25 °C, se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina pura (0,126 ml, 0,721 mmol) seguido de una adición de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (0,085 g, 0,360 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Una vez completada según LCMS, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para dar el material bruto que se purificó directamente en una columna de evaporación RP C18 Luna con elución de acetonitrilo/agua 0-50 % en presencia de ácido fórmico 0,1 %. Las fracciones se agruparon y concentraron dando la sal formiato. Esta sal se disolvió en diclorometano (0,1 M) y se enfrió a 0 °C. A esta solución, se añadió HCl 2M (3 eq. 2,0 M en éter). La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y se secó para obtener el compuesto base como sal clorhidrato (0,15 g, 93 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆-HCl sal) δ 13,30 (br, 1H), 10,50 (br, 0,6H), 10,40 (br, 0,4 H), 8,91 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (dd, 2H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,40 (br, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,23 (br, 1H), 4,15 (br, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,78 (br, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,70 (br, 1H), 2,59 (br, 1H), 2,34-2,20 (m, 4H), 1,34 (d, 6H). LA CMS: 669,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

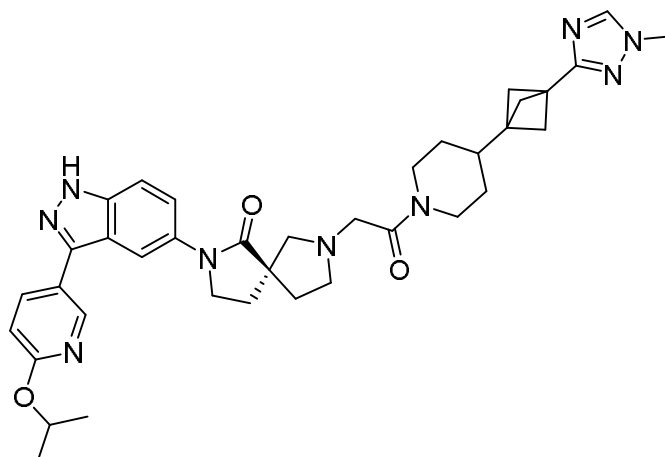
(S)-7-(2-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

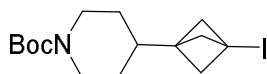


El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) y clorhidrato de 5-fluoro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)pirimidina (producto intermedio 45). LCMS: 687,30 [M+H]⁺.

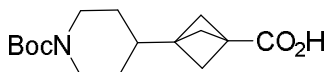
Ejemplo 24

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

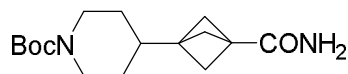




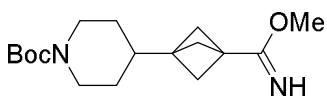
5 **Etapa 1: 4-(3-yodobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:** Una solución de propelano (0,23 M en Et₂O, 85 ml, 19,44 mmol, 0,23 M) y 4-yodopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 17,68 mmol) a -50 °C se trató con metil-litio (1,6 M en Et₂O, 12,15 ml, 19,44 mmol) con una bomba de jeringa. Después de completar la adición, la mezcla se calentó hasta ta gradualmente y se hizo reaccionar durante la noche. Al cabo de 23 h la reacción se enfrió hasta -40 °C y se trató con MeOH (20 ml). La mezcla se calentó a continuación hasta 0 °C y se añadió a H₂O fría (150 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja/amarillo claro (2,15 g, 89 % de rendimiento bruto) que se solidificó en reposo. El yoduro bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (s, 2H), 2,63 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,18 (s, 6H), 1,61-1,49 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,14-1,03 (m, 2H).



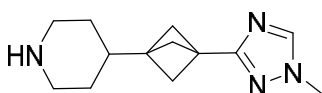
20 **Etapa 2: Ácido 3-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico:** Una solución de 4-(3-yodobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 3,34 mmol) en THF (16,70 ml) se enfrió hasta -78 °C y se trató con terc-butillitio (1,7 M en Et₂O, 4,13 ml, 7,01 mmol) gota a gota. Al cabo de 30 min a -78 °C, la mezcla se trató con CO₂ durante 5 min y a continuación se calentó hasta ta. Al cabo de 20 minutos a Ta, la reacción se interrumpió con H₂O. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 1M y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada después de la acidificación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (0,90 g 91 %) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 (br s, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,11-1,02 (m, 2H). LCMS: 196,10 [M+H]⁺.



35 **Etapa 3: 4-(3-carbamoilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo** Una solución de ácido 3-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1 g, 3,39 mmol) en DMF (22,57 ml) se trató con DIPEA (2,54 ml, 14,56 mmol), y HATU (1,931 g, 5,08 mmol). Después de 20 min, se añadió cloruro de amonio sólido (0,362 g, 6,77 mmol), y la mezcla se agitó a ta. Después de 3 h, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el producto deseado (299,0 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,50 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,14 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,86 (s, 6H), 1,61-1,45 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,12-1,02 (m, 2H). LCMS: 195,10 [M+H]⁺.

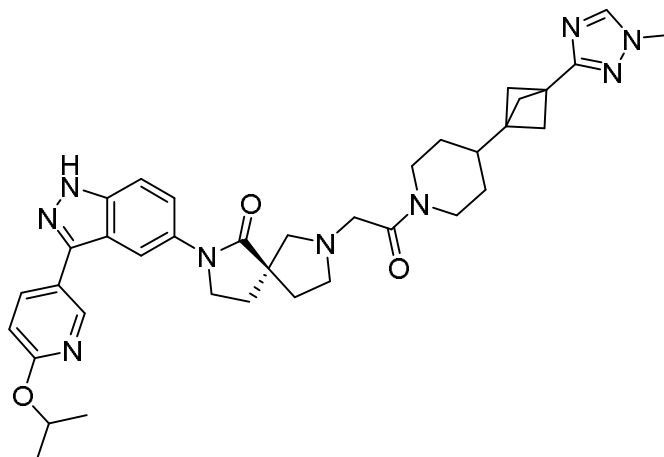


50 **Etapa 4: 4-(3-(imino(metoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:** Una solución de 4-(3-carbamoilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,510 mmol) se trató con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (83 mg, 0,560 mmol) a ta. La reacción se calentó a 65 °C. Al cabo de 45 min, la reacción parecía haberse completado al ~50 % según el análisis de RMN ¹H (indicado por la desaparición de la amida de partida). Se añadió un tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,5, eq., 83 mg, 0,560 mmol) adicional. Al cabo de 30 minutos de agitación a ta, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. El imidato bruto se usó para reacciones posteriores. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,21 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 2,62 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,61-1,49 (m, 3H), 1,45 (s, 9 H), 1,07 (qd, J = 12,7, 4,1 Hz, 2H).



65

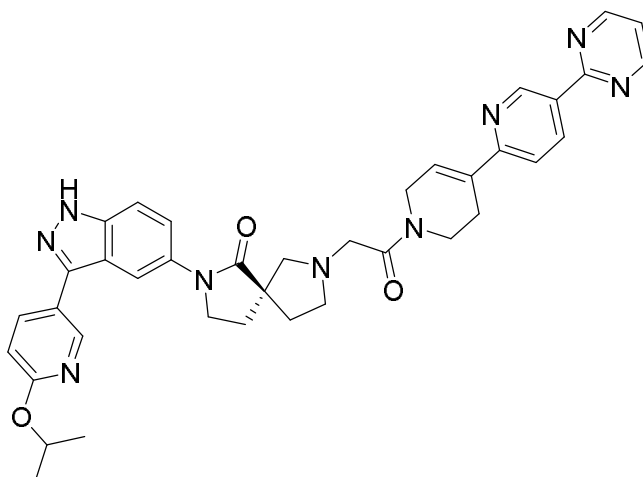
Etapla 5: 4-(3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidina: Una solución de 4-(3-(imino(metoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0, 157 g, 0,510 mmol) en piridina (2,55 ml) a 0 °C, se trató con 1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (0,083 ml, 0,561 mmol), y la mezcla se calentó hasta ta. Después de 75 min, el análisis RMN ¹H puso de manifiesto que el imidato de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío obteniéndose un aceite marrón. Se añadió ácido fórmico (2,55 ml) al producto bruto, y la mezcla se calentó hasta 105 °C (temperatura externa). Al cabo de 90 min, la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna RP-C18 (H₂O:CH₃CN, 0,1 % ácido fórmico), seguido de intercambio de sal con HCl (2M en Et₂O) para proporcionar el producto como sal de HCl (41 mg, 35 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,98 (td, J = 13,0, 3,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,80 (tt, J = 11,9, 3,7 Hz, 1H), 1,47-1,36 (m, 2H). LCMS: 233,10 [M+H]⁺.



Etapla 6: (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: El compuesto base se preparó mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) y 4-(3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperidina de la etapa 5. LCMS: 664,40 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

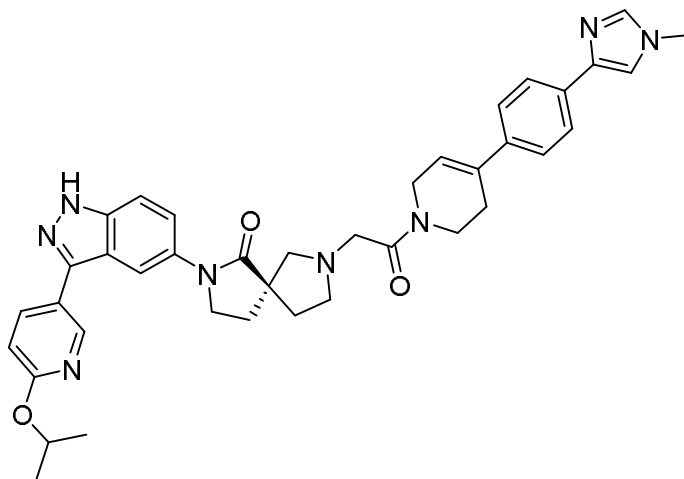
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-oxo-2-(5-(pirimidin-2-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)etil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) y clorhidrato 5-(pirimidin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina (producto intermedio 43). LCMS: 670,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

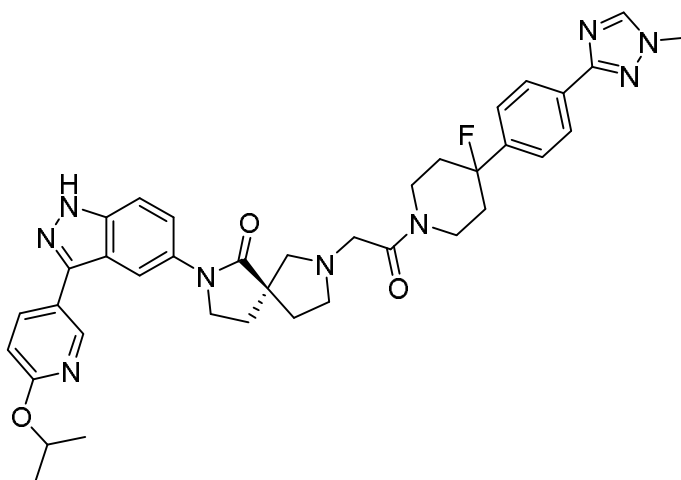
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) y diclorhidrato de 4-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (producto intermedio 46). LCMS: 671,40 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

((S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético (producto intermedio 11) 4-fluoro-4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidina (producto intermedio 47). LCMS: 692,30 [M + H]⁺.

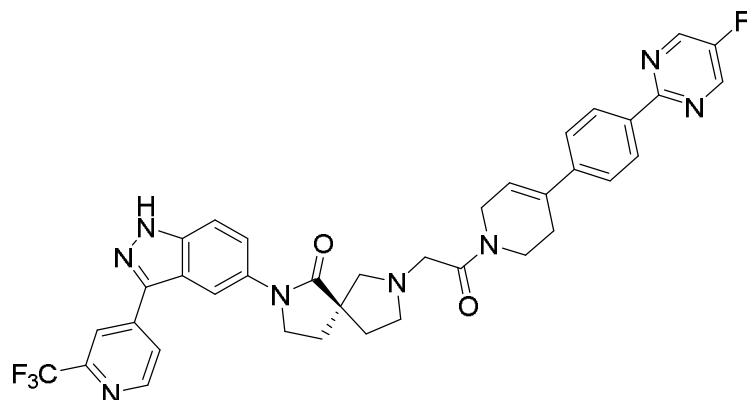
Ejemplo 28

(S)-7-(2-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15



El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 22 utilizando ácido (S)-2-(6-oxo-7-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acético y clorhidrato de 5-fluoro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)pirimidina (producto intermedio 45). LCMS: 697,20 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 29

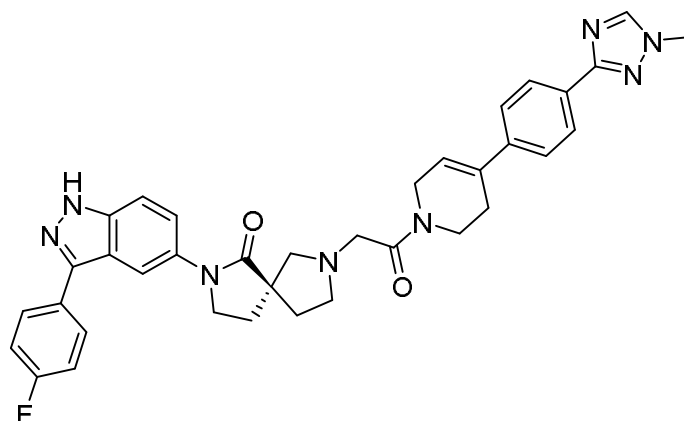
(S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

25

30

35

40



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 8) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-HCl sal) δ 13,35 (br, 1H), 10,50 (br, 0,6H), 10,30 (br, 0,4H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 4H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,64-4,63 (m, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,14 (br, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,77 (m, 3H), 3,61-3,60 (br, 1H), 3,41-3,40 (m, 2H), 2,73 (br, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,40-2,10 (m, 4H). LCMS: 631,30 [M+H]⁺.

45

50

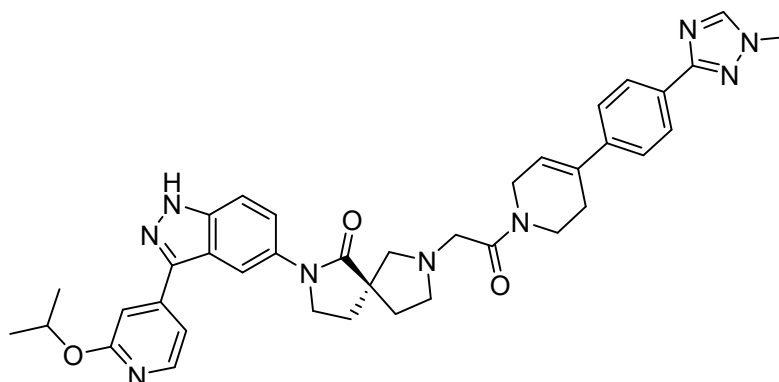
Ejemplo 30

(S)-2-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

55

60

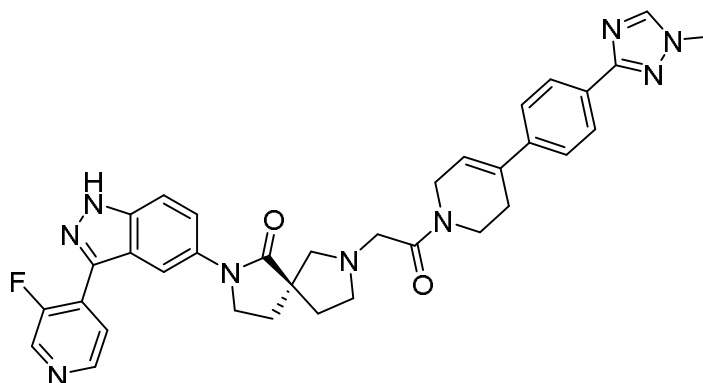
65



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 15) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-HCl sal) δ 13,70 (br, 1H), 10,55 (br, 0,6H), 10,40 (br, 0,4 H), 8,54 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,13 (br, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,61-3,60 (br, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,70 (br, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,40-2,10 (m, 4H), 1,35 (dd, 6H). LCMS: 672,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

(S)-2-(3-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(3-fluoropiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 14) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,10 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 3H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 3H), 6,19-6,14 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91-3,81 (m, 4H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,98-2,61 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 1H). LCMS 632,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

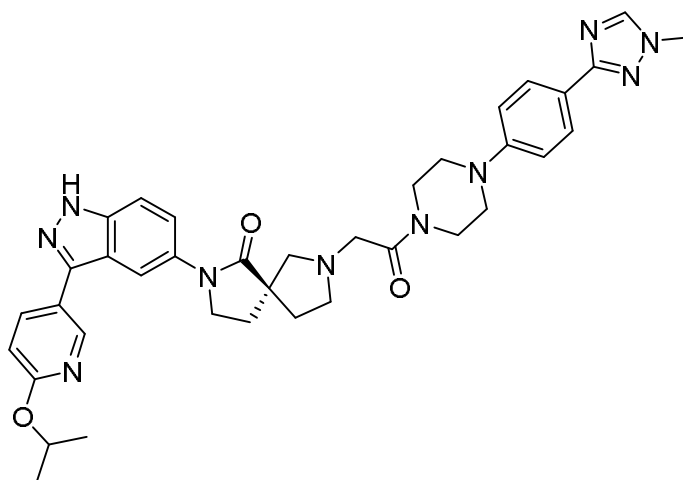
10

15

20

25

30



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxypyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 32). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 -HCl sal) δ 13,30 (s, 1H), 10,80 (br, 0,6 H), 10,40 (br, 0,4H), 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,22 (dd, 2H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,60-4,59 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,70 (br, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 7H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,34 (dd, 6H). LCMS: 675,40 [M+H] $^+$.

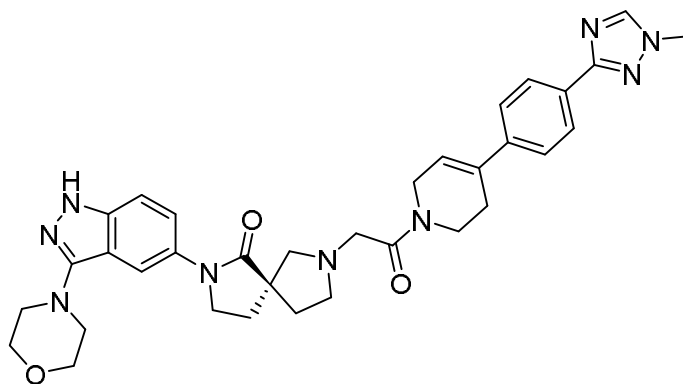
Ejemplo 33

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(morfolino-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

35

40

45



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(morfolino-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 17) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 -HCl sal) δ 12,30 (s, 1H), 10,60 (br, 0,6 H), 10,30 (br, 0,4H), 8,57 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,62-4,61 (m, 2H), 4,20 (br, 1H), 4,13 (br, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 7H), 3,60 (br, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,29 (m, 5H), 2,67 (br, 1H), 2,57 (br, 1H), 2,40-2,32 (m, 4H). LCMS 622,30 [M+H] $^+$.

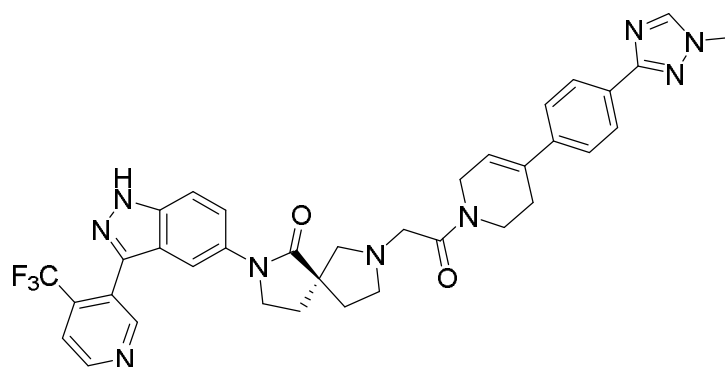
50

Ejemplo 34

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

60

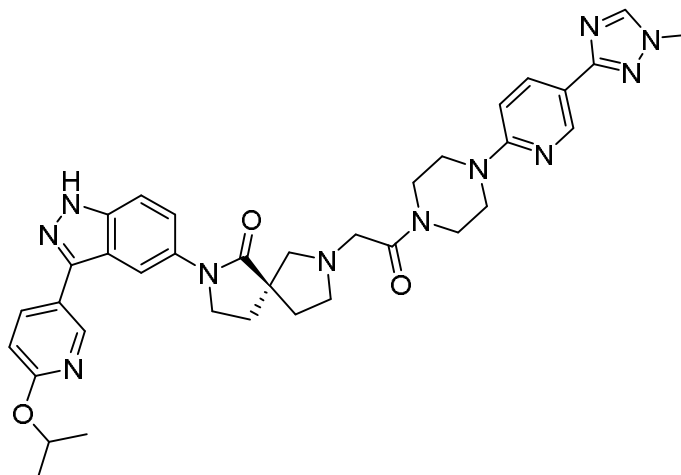
65



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 16) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). LCMS 682,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 2H), 5,36-5,29 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 5H), 3,68 -3,58 (m, 8H), 3,38 (br s, 2H), 2,93 (br s, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS: 675,43 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

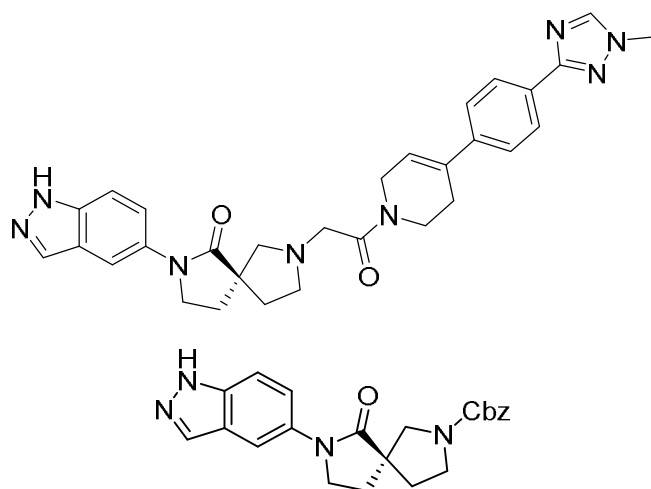
(S)-2-(1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15

20

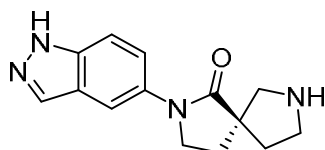


25

Etapa 1: (R)-7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo: A una solución agitada de (R) 7-(3-yodo-1-tritil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (producto intermedio 7) (330 mg, 0,435 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C 10 % en húmedo (100 mg). La mezcla se agitó a ta bajo atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, y las fracciones orgánicas se concentraron para obtener el compuesto base (150 mg, 0,384 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: 391,3 [M+H]⁺.

30

35



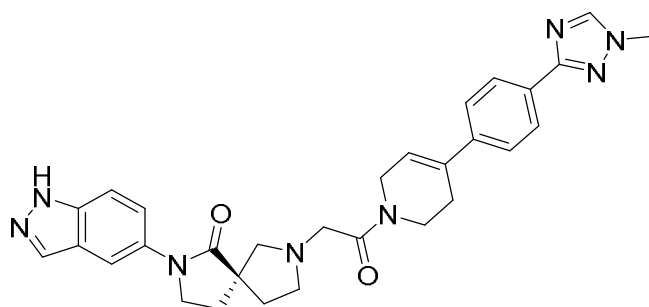
40

Etapa 2: (S)-2-(1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de (R)-7-(1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,384 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C 10 % en húmedo (100 mg). La mezcla se agitó a ta bajo atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, y las fracciones orgánicas se concentraron para obtener el compuesto base en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8, 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (br t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,94-2,81 (m, 4H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H). LCMS: 257,1 [M+H]⁺.

45

50

55



60

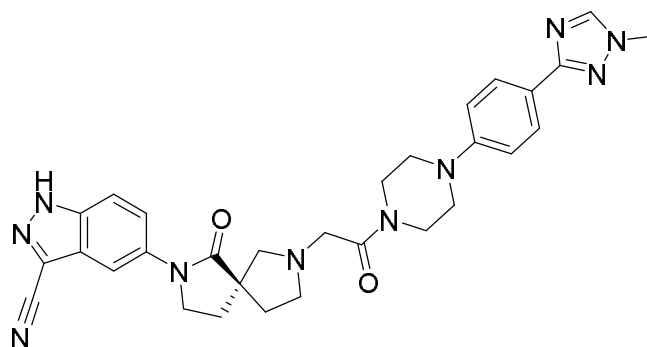
Etapa 3: (S)-2-(1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona: A una solución agitada de (S)-2-(1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (80 mg, 0,312 mmol) en DMF (5 ml) a Ta se añadió 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)etanona (producto intermedio 31) (99 mg, 0,312 mmol) y DIPEA (241,4 mg, 1,87 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante columna de fase reversa Reveleris C-18 utilizando acetonitrilo 40 % en ácido fórmico acuoso (0,1 %) para obtener el compuesto base (60 mg, 0,111 mmol, 36 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (br d, J = 3,4 Hz, 1H),

65

7,77-7,72 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 6,29 (br s, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 6H), 3,71 (ddd, $J = 6,1, 12,1, 18,0$ Hz, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,68-2,44 (m, 3H), 2,31-2,13 (m, 3H), 1,97 (br s, 1H). LCMS: 537,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

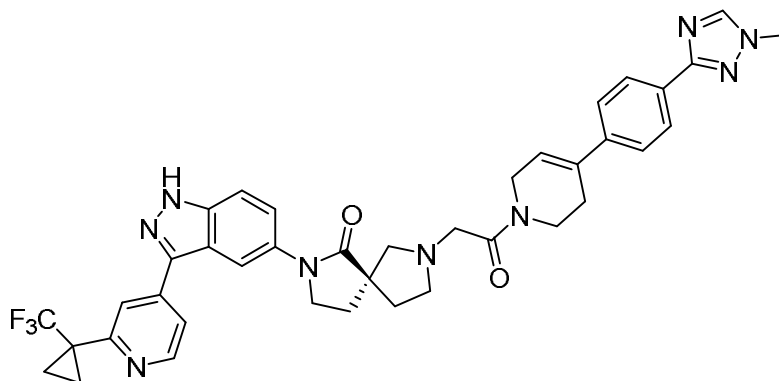
(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando clorhidrato de (S)-5-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbonitrilo (producto intermedio 27) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 32). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 5H), 3,72-3,60 (m, 4H), 3,38-3,20 (m, 6H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H). LCMS: 565,38 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 18) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99-7,83 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 6,28 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,13 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 5H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,55-3,35 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 4H), 2,30-2,09 (m, 3H), 1,83 (br s, 1H), 1,52-1,42 (br d, $J = 5,9$ Hz, 4H). LCMS: 722,38 [M+H]⁺.

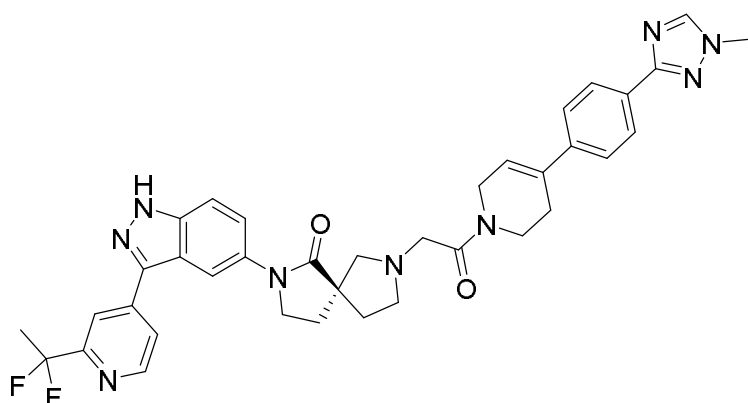
Ejemplo 39

(S)-2-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15



20

25

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 19) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,73 (s, 1H), 8,79 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (br d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (br t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 6,29 (br s, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,13 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,04-2,79 (m, 3H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,29-1,96 (m, 8H), 1,88-1,74 (m, 1H). LCMS: 678,31 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 40

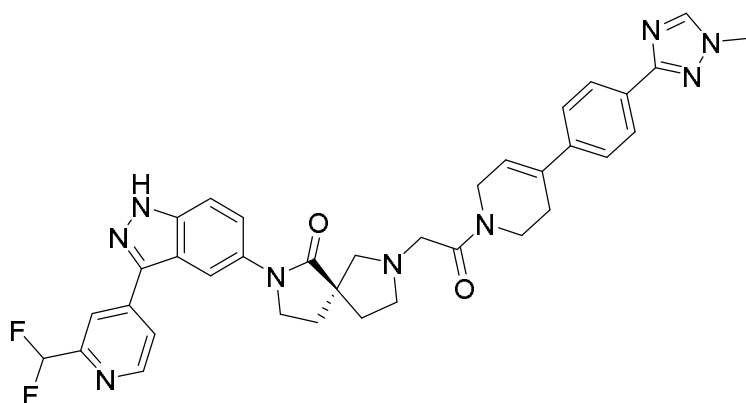
(S)-2-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35

40

45



50

55

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 20) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,81 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32-8,20 (m, 2H), 8,16 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,96 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,86 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 55 Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,39-4,05 (m, 2H), 4,00-3,85 (br m, 5H), 3,85-3,62 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,02-2,80 (m, 2H), 2,65-2,55 (br m, 4H), 2,30-2,05 (br m, 3H), 1,90-1,62 (br m, 1H). LCMS: 664,38 [M+H]⁺.

60

65

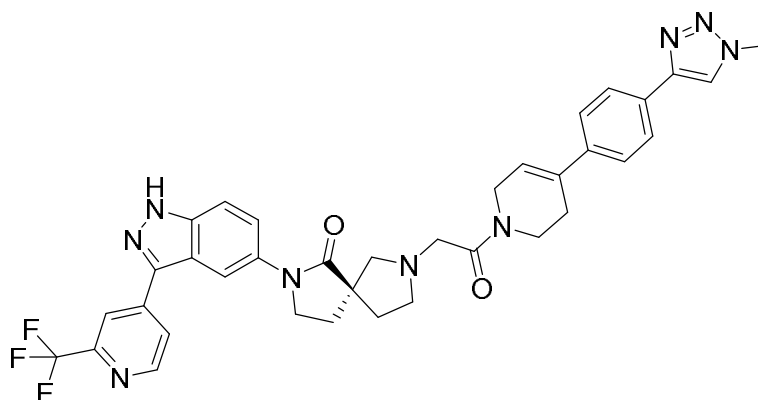
Ejemplo 41

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

5

10

15



20

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 9) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermedio 38). LCMS: 682,30 [M+H]⁺.

25

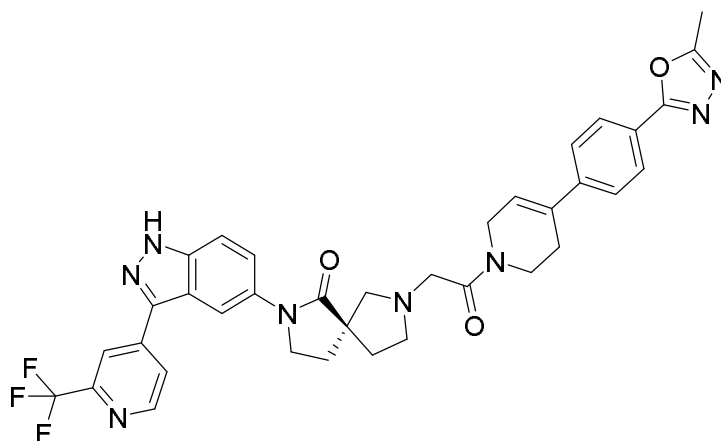
Ejemplo 42

(S)-7-(2-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35

40



45

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 9) y 2-cloro-1-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (producto intermediario 36). LCMS: 683,20 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 43

(S)-7-(2-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

55

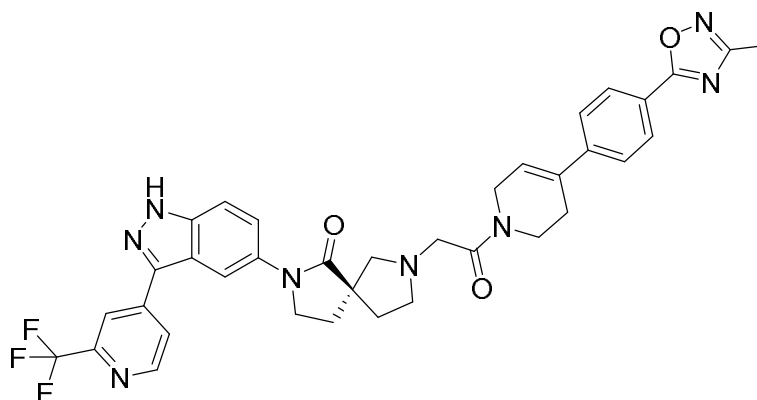
60

65

5

10

15



20

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 9) y 2-cloro-1-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 48). LCMS: 683,30 [M+H]⁺.

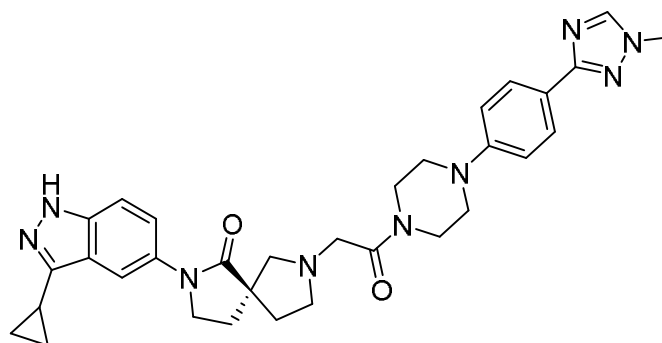
25

Ejemplo 44

(S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35



40

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A utilizando (S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 26) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (producto intermedio 32). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 1,7, 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,94 (br d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,84 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,02-0,88 (m, 4H). LCMS: 580,40 [M+H]⁺.

45

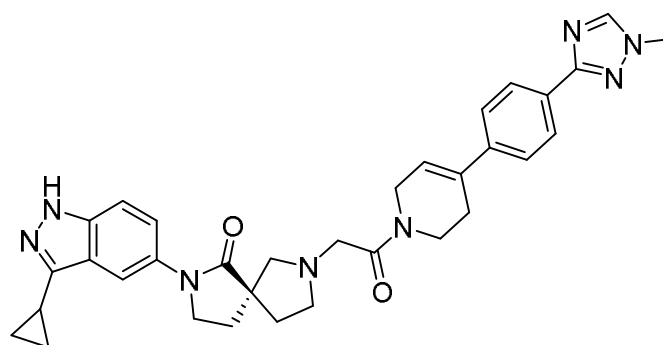
50

Ejemplo 45

(S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

55

60



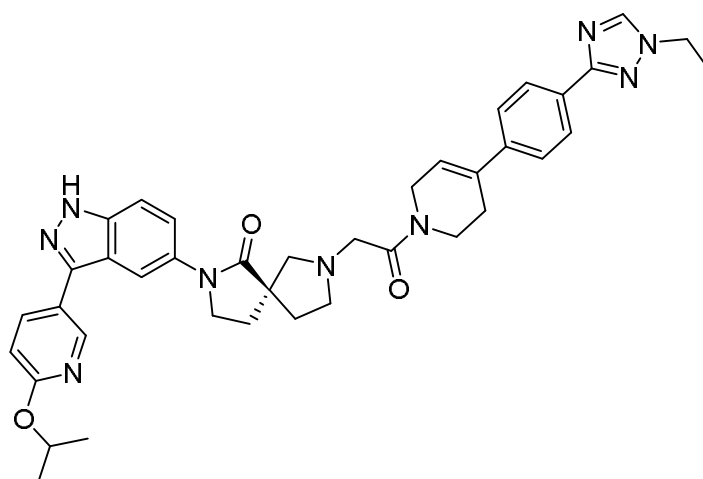
65

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A utilizando (S)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 26) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-

dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (br d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55 (br d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,69 (m, 4H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,74-2,56 (m, 3H), 2,30-2,09 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 4H). LCMS: 577,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46

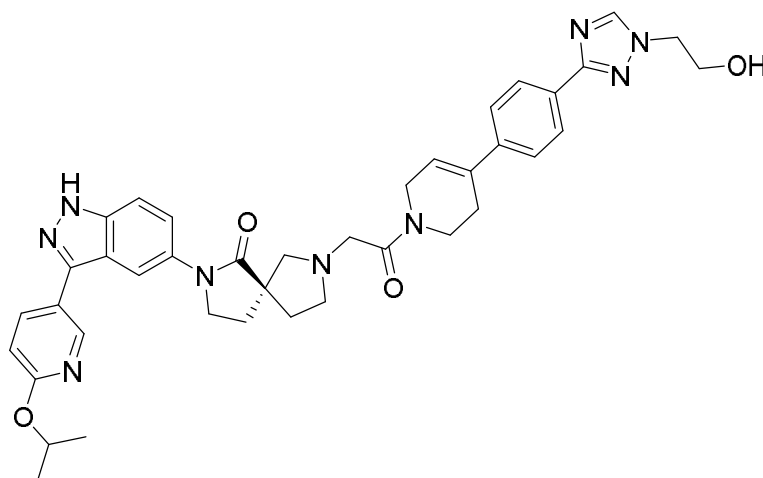
(S)-7-(2-(4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 50). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (br d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,77 (br d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,56 (br dd, $J = 8,8, 12,5$ Hz, 3H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 5,33 (td, $J = 6,0, 12,3$ Hz, 1H), 4,35-4,08 (m, 4H), 4,00-3,63 (m, 4H), 3,40 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,02-2,80 (m, 2H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,32-2,03 (m, 3H), 1,81 (br s, 1H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LCMS: 686,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47

(S)-7-(2-(4-(4-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 51). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H),

8,16 (s, 1H), 7,97 (br d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,76 (br t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 5,33 (td, $J = 6,1, 12,2$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,25 (br t, $J = 5,4$ Hz, 3H), 4,14 (br s, 1H), 3,91 (br d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,83-3,62 (m, 8H), 3,00 (br s, 3H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 1,89 (br d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LCMS: 702,44 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 48

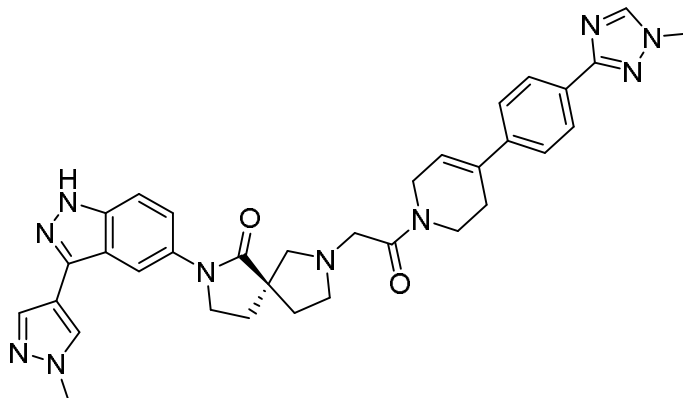
(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

10

15

20

25



30

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 25) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 4H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,53 (br t, $J = 9,4$ Hz, 3H), 6,29 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 8H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,04-2,81 (m, 2H), 2,76-2,54 (m, 4H), 2,30-2,05 (m, 3H), 1,85 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H). LCMS: 617,41 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

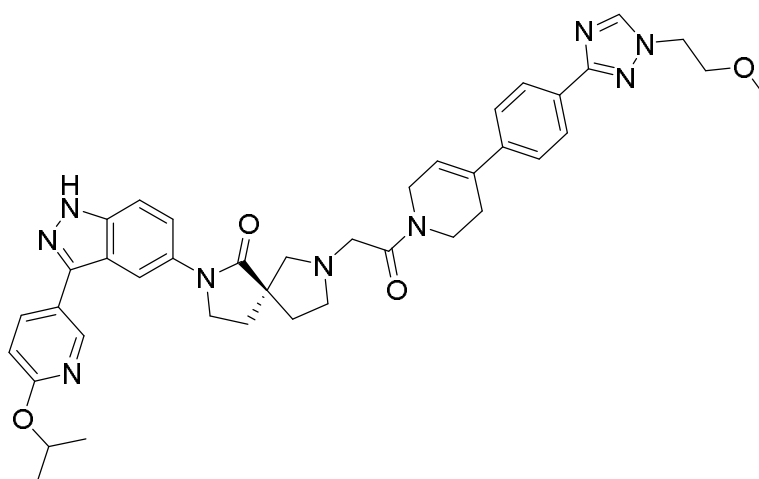
35

40

45

50

55



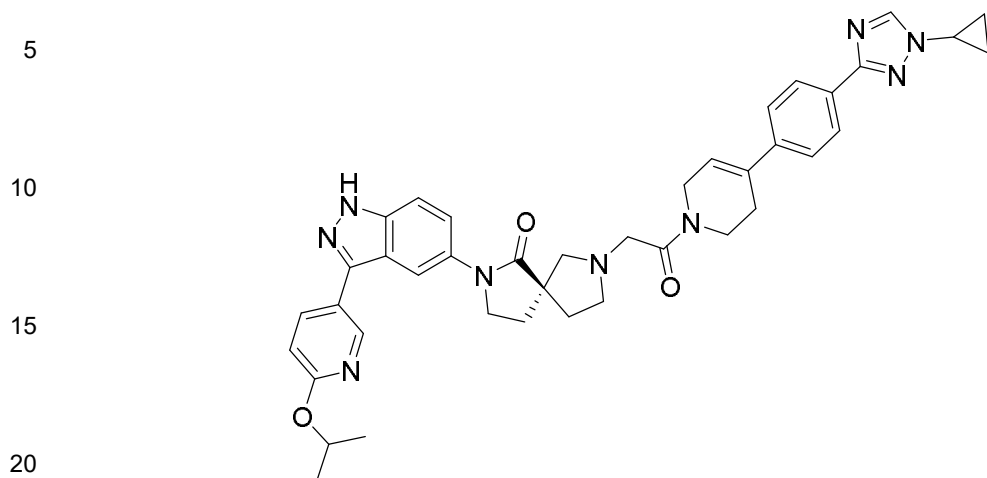
60

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 52). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (br d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,76 (br t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,56 (br dd, $J = 8,8, 15,2$ Hz, 3H), 6,89 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 5,33 (td, $J = 5,9, 12,1$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,31 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,81-3,61 (m, 5H), 3,40 (br d, $J = 11,7$ Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,76 (m, 2H), 2,65 (br d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,27-2,03 (m, 3H), 1,81 (br dd, $J = 6,1, 12,0$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LCMS: 716,47 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

65

(S)-7-(2-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona



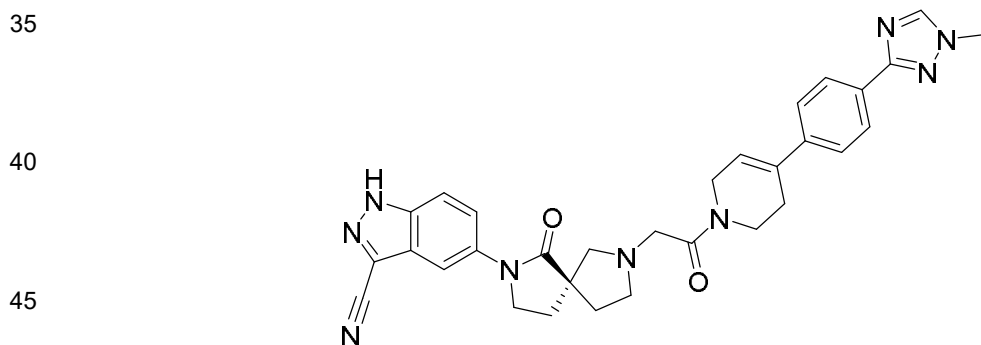
25

30

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 53). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,30-4,12 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 5H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,33 (d, 6H), 1,15-1,02 (m, 4H). LCMS: 698,48 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo



50

55

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando clorhidrato de (S)-5-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbonitrilo (producto intermedio 27) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,36 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 4H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,29 (br s, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,92-3,67 (m, 7H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,25-2,08 (m, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H). LCMS: 562,41 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

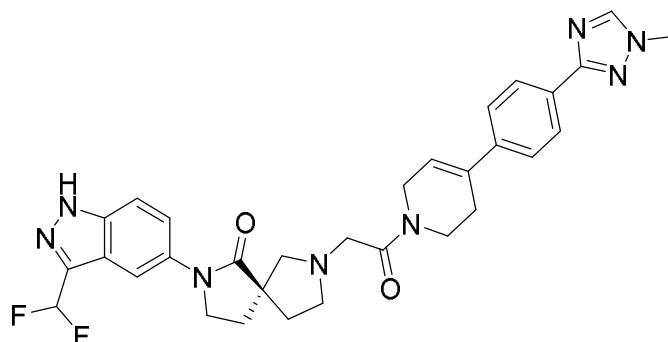
(S)-2-(3-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

60

65

5

10



15

20

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(difluorometil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 29) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,60 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 3H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,33 (bt, $J = 54,0$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,30-4,12 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,28-2,10 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 1H). LCMS: 587,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

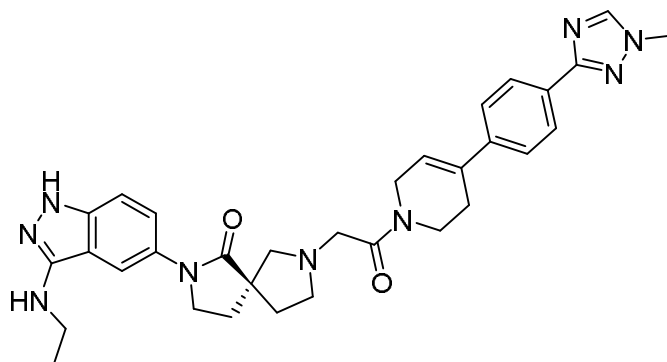
Ejemplo 53

(S)-2-(3-(etilamino)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35

40



45

El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(etilamino)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 28) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,13 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,67 (m, 5H), 3,57-3,37 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,04-2,80 (m, 3H), 2,64 (br d, $J = 19,6$ Hz, 2H), 2,26-2,04 (m, 3H), 1,81 (br s, 1H), 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS: 580,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

Ejemplo 54

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

55

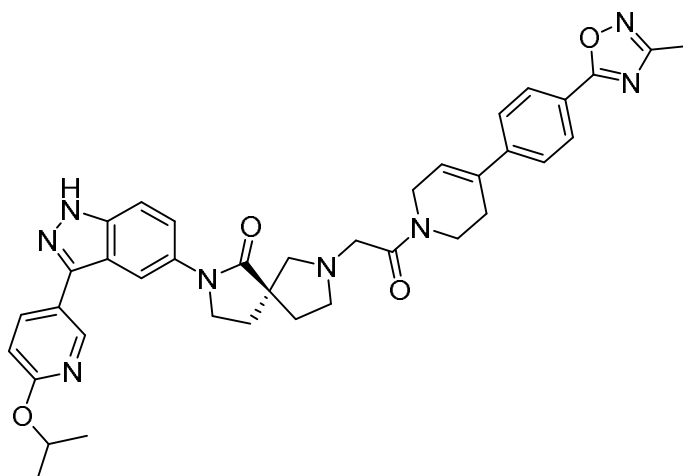
60

65

5

10

15



20 El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 48). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,30 (br, 1H), 4,10 (q, 1H), 3,91-3,89 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 3H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 55

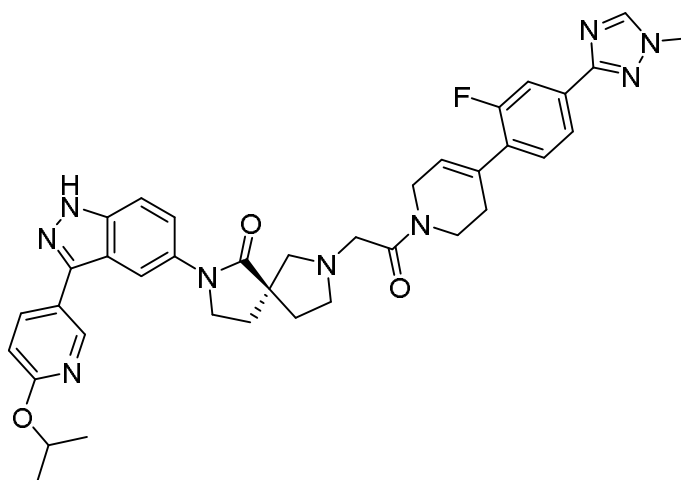
(S)-7-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

30

35

40

45



50 El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A, B y C utilizando (S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 5) y 2-cloro-1-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 39). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,60-7,58 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,12 (br, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,30 (br, 1H), 4,13 (br, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 4H), 2,21-2,19 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 56

(S)-7-(2-(4-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

60

65

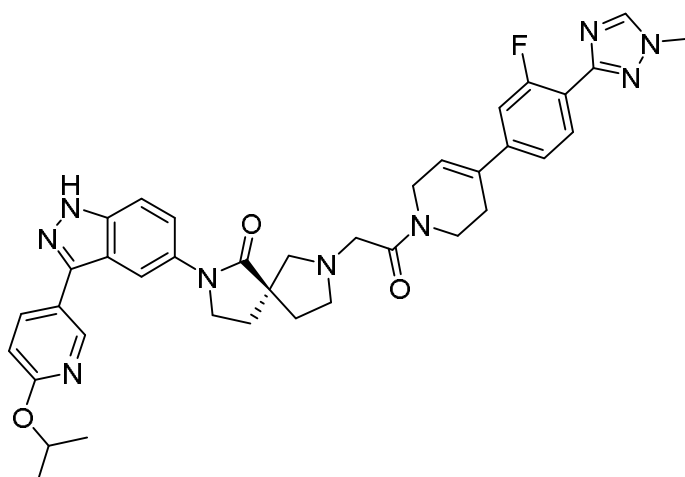
5

10

15

20

25



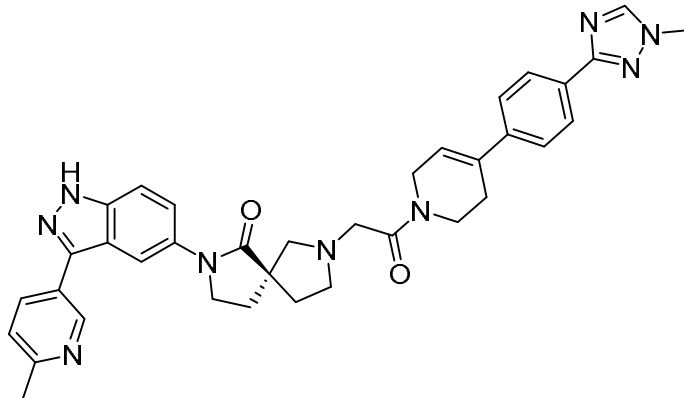
Ejemplo 57

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

35

40

45



El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 54) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,74 (br s, 1H), 10,53 (br s, 0,60H), 10,30 (br s, 0,40H), 9,14 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,98-7,78 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,32-2,83 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H). LCMS: 628,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona

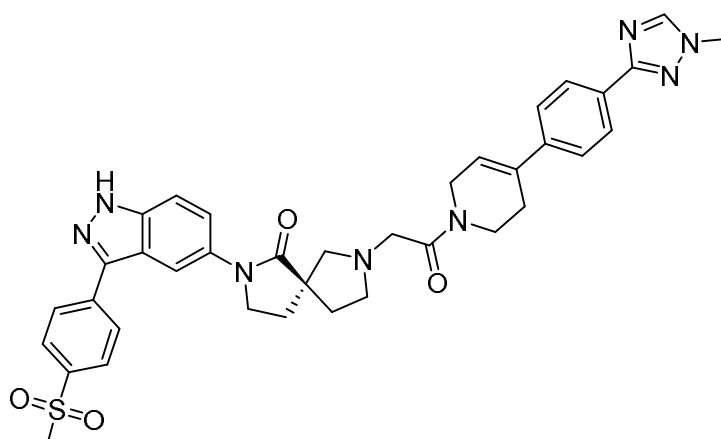
60

65

5

10

15



20 El compuesto base se preparó siguiendo los procedimientos generales A y B utilizando (S)-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-tritil-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (producto intermedio 55) y 2-cloro-1-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (producto intermedio 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,56 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25-8,23 (m, 3H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 2H), 8,80-8,65 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 4H), 1,85-1,83 (m, 2H). LCMS: 691,10 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 59

Compuestos de fórmula (i)

30 Para algunos compuestos, las síntesis anteriores son ilustrativas y pueden usarse como un punto de partida para preparar compuestos adicionales de fórmula (I). A continuación se muestran ejemplos de compuestos adicionales de fórmula (I). Estos compuestos se pueden preparar de diversas maneras, incluidos los esquemas sintéticos mostrados y descritos en la presente descripción. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas basadas en las descripciones realizadas en la presente descripción; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

35 (S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

40 (S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

45 (S)-2-(3-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(5S)-2-(3-(6-(1-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

50 (S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

55 (S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;

(S)-2-metoxi-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;

60 (S)-2-metoxi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;

(S)-2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

65 (S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometoxi)benzoniitrilo;

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo;
 (S)-2-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;
 5 (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 (S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;
 10 (S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;
 (S)-2-metoxi-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;
 (S)-2-metoxi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzoniitrilo;
 15 (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-morfolino-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 20 (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(6-oxo-7-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona; y
 (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.

Ejemplo A

Ensayo de quinasa de ERK1 y ERK2 activas

30 Se determinó la actividad de ERK1 y ERK2 activadas en un formato de ensayo de cambio en la corrida (MSA) del siguiente modo: Se preparó la solución de compuesto y quinasa con tampón de ensayo (HEPES 20 mM, Triton X-100 0,01 %, DDT 2 mM, pH 7,5) y se mezcló y se incubó durante 30 min a ta. ERK1 y ERK2 se activaron a continuación mediante la adición de sustrato FL, solución de ATP y metal y se incubó durante 1 hora a ta. Al cabo de 1 h, la reacción se terminó mediante la adición de 70 ml de tampón de terminación (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences) al pocillo. La mezcla de reacción se aplicó a un sistema LabChip™ (PerkinElmer), y el producto y los picos de péptido del sustrato se separaron, analizaron y cuantificaron. La reacción de quinasa se evalúa mediante la relación de producto calculada a partir de las alturas pico del producto (P) y péptidos de sustrato (S) (P/(P+S)).

40 Los compuestos de fórmula (I) son activos en este ensayo como se indica en la Tabla 1, donde A = una única IC₅₀ ≤50 nM; B = una única IC₅₀ ≥50 nM y ≤ 250 nM; C = una única IC₅₀ ≥250 nM.

Tabla 1

N.º Ejemplo	ERK1 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
GDC-0994	A	A
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
1	A	A
2	C	C
3	A	A
4	C	C
5	C	B
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	B	A
10	A	A
11	C	C
12	A	A
13	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	C	C
22	A	A
23	A	A
24	B	A
25	C	B
26	-	A
27	C	C
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	-	A
33	-	A
34	-	C
36	-	B
38	-	A
39	-	A
40	-	A
41	-	A
42	-	A
43	-	A
44	-	B
45	-	A
46	-	A
47	-	A
48	-	A
49	-	A
50	-	A
51	-	A
52	-	A
53	-	B
54	-	A
55	-	A
56	-	A
57	-	A
58	-	A

Ejemplo B

Protocolos de biomarcadores de acoplamiento a diana para ERK y RSK (Western blot para pERK y pRSK)

5 Se colocan en placas células de melanoma mutante BRAF A375 a aproximadamente 1×10^6 células por cada
10 cm de placa en medio de crecimiento (RPMI 1640, FBS 10 %, aminoácidos no esenciales y glutamina). Al día
siguiente se retiran los medios y se reemplazan con medios libre de suero (RPMI 1640, FBS 0,1 %, aminoácidos
no esenciales y glutamina) y se deja incubar durante la noche. Al día siguiente se retiran los medios libres de
15 suero y se sustituyen por medios exentos de suero recién preparados que contienen el compuesto. Las
concentraciones típicas para los tratamientos de fármacos son de 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM y 1 nM,
con una concentración de DMSO final de 0,1 %. Los controles incluyen una placa con DMSO solo a una
concentración final de 0,1 % y otra placa tratada con un control compuesto a una concentración final de 10 nM.
Las células se tratan durante 24 horas. En el momento de la cosecha, las células se raspan directamente en el
medio y se centrifugan a 1800 rpm para capturar las células muertas flotantes o también las que están muriendo.
20 Se realiza un lavado con 5 ml de PBS, y el gránulo de la célula se congela o se lisa inmediatamente en tampón
para lisado. Las concentraciones de proteína de los lisados se determinan utilizando el kit para ensayos de
proteína Pierce BCA y se cargan 50 µg de lisado celular total por vía de un gel de Tris glicina de 15 pocillos de
1,5 mm de ancho. Los geles se someten a un voltaje constante de 125 voltios hasta que el tinte empieza a salirse
del gel. Se transfieren utilizando el aparato de transferencia Invitrogen a membranas de nitrocelulosa a 25 voltios
durante 2 h. La membrana de nitrocelulosa se bloquea en proteína de leche deshidratada sin grasa 5 % (peso/vol)
en TBS/Tween durante 30 min a ta. El blot se incuba con anticuerpos anti-RSK o con anticuerpos anti-ERK. La
membrana de nitrocelulosa se lava 3 veces durante 10 minutos con un balanceo vigoroso en 50 ml de
TBS/Tween; a continuación se incuba 1 h con anticuerpo secundario marcado con HRPx a TA. Los anticuerpos
secundarios se diluyeron en proteína de leche deshidratada sin grasa al 2 % en TBS/Tween.

25 La nitrocelulosa se lava del modo arriba indicado y a continuación se desarrolla con reactivo ECL recién preparado. Las
membranas de nitrocelulosa se incuban durante 1 minuto con 5 ml de reactivo ECL. El exceso de reactivo se retira
mediante blotting sobre una toallita de papel limpia, y la membrana se envuelve en celofán antes de exponerla a la
película. Se realizan varias exposiciones de película para cada blot. (Los western blot pueden desarrollarse y/o
30 cuantificarse por otros medios, si están disponibles). Las densidades de banda se cuantifican mediante densitometría, y
las densidades de escaneado se representan utilizando XLfit para obtener curvas de respuesta a dosis.

Ejemplo C

35 Ensayo de proliferación

Se cultivaron células A375 (melanoma), Colo-205 (cáncer de colon), Miapaca (pancreático), HPAFII (pancreático),
sNF02.0 (neurofibromatosis tipo 1), sNF96.2 (neurofibromatosis tipo 1) y 8505 (tiroideas) y se mantuvieron en medio
40 RPMI-1640 que contenía 100 U/ml de penicilina-estreptomicina y suero fetal bovino al 10 %. Las células estaban
en un medio de cultivo en placas de fondo transparente con paredes opacas de 96 pocillos y se incubaron en la
incubadora de CO₂ durante la noche antes del tratamiento. Las células se trataron con compuestos diluidos en
DMSO y se realizaron diluciones en series triples de 10 puntos. Las placas se colocaron a 37 °C, CO₂ 5 % para
su incubación durante 3 días. Antes de desarrollarlas mediante la adición de 100 µl de reactivo CellTiter-Glo
45 (Promega) a la placa de ensayo, las placas se agitaron brevemente durante 2 min y se dejaron incubar a ta
durante 10 min. A la parte inferior de las placas se aplicó un sello de respaldo blanco y se registró la
luminiscencia con Flexstation3 con ajuste de luminiscencia, tiempo de integración 500ms.

Los compuestos de fórmula (I) son activos en este ensayo como se indica en las Tablas 2-5. En la Tabla 2: A =
una única IC₅₀ ≤500 nM; B = una única IC₅₀ ≥500 nM y ≤ 1,0 µM; C = una única IC₅₀ ≥1,0 µM. En la Tabla 3: A =
50 una única IC₅₀ ≤500 nM; B = una única IC₅₀ ≥500 nM y ≤ 1,0 µM; C = una única IC₅₀ ≥1,0 µM. En la Tabla 4: A =
una única IC₅₀ ≤500 nM; B = una única IC₅₀ ≥500 nM y ≤ 1,0 µM; C = una única IC₅₀ ≥1,0 µM. En la Tabla 5: A =
una única IC₅₀ ≤500 nM; B = una única IC₅₀ ≥500 nM y ≤ 1,0 µM; C = una única IC₅₀ ≥1,0 µM.

55

60

65

Tabla 2

N.º Ejemplo	A375 IC₅₀ (nM)	Colo205 IC₅₀ (nM)
GDC-0994	B	A
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
7	A	A
8	A	A
10	A	A
12	B	A
15	A	A
17	A	A
18	A	A
20	A	A
22	A	-
23	B	-
24	C	-
25	C	-
26	A	-
27	C	-
28	A	-
29	A	-
30	A	-
31	A	-
32	A	-
33	A	-
34	C	-
36	C	-
38	A	-
39	A	-
40	A	-
41	A	-
42	A	-
43	C	-

Tabla 3

N.º Ejemplo	Mia Paca-2 IC ₅₀ (µM)	HPAFII IC ₅₀ (µM)
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
8	A	A
10	A	A
29	A	A
38	A	A

Tabla 4

N.º Ejemplo	sNF02.2 IC ₅₀ (µM)	sNF96.2 IC ₅₀ (µM)
BVD-523	C	B
SCH772984	A	B
8	A	A
10	C	B
29	A	A
38	C	B

Tabla 5

N.º Ejemplo	8505C IC ₅₀ (µM)
BVD-523	C
SCH772984	B
8	A
10	C
29	B
38	C

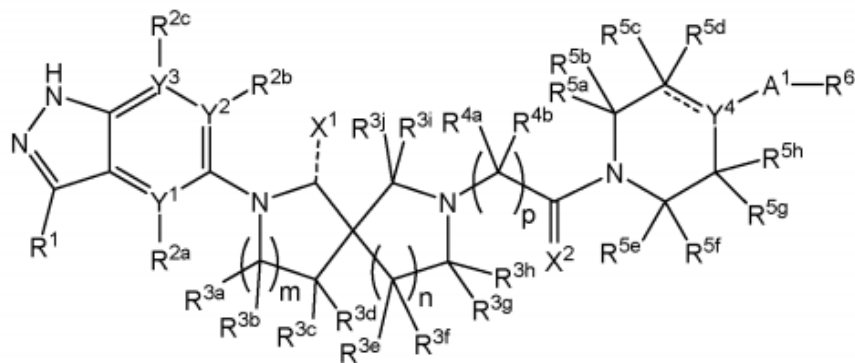
Además, aunque lo anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustraciones y ejemplos para una mayor claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse numerosas y diversas modificaciones sin desviarse del espíritu de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas en la presente descripción son solo ilustrativas y con ellas no se pretende limitar el alcance de la presente descripción, sino que también abarcan todas las modificaciones y alternativas que acompañan al verdadero alcance y espíritu de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> KALYRA PHARMACEUTICALS, INC.
 Huang, Qinhua
 Kahraman, Mehmet
 Slee, Deborah Helen
 Bunker, Kevin Duane
 10 Hopkins, Chad Daniel
 Pinchman, Joseph Robert
 Abraham, Sunny
 Sit, Rakesh Kumar
 Severance, Daniel Lee
 15
- <120> COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS
- <130> ZENO.001WO
- 20 <150> 62/142946
 <151> 2015-04-03
 <160> 2
- 25 <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
- <210> 1
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- <220>
 <223> PÉPTIDO SINTETIZADO ARTIFICIALMENTE
- 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=Lisina-CONH2
- 40 <400> 1
 Ile Pro Thr Thr Pro Ile Thr Thr Thr Tyr Phe Phe Phe Xaa
 1 5 10
- 45 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 50 <220>
 <223> PÉPTIDO SINTETIZADO ARTIFICIALMENTE
- <220>
 55 <221> VARIANTE
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=Lisina-5-carboxifluoresceína)-CONH2
- <400> 2
 60 Ile Pro Thr Thr Pro Ile Thr Thr Thr Tyr Phe Phe Phe Xaa
 1 5 10
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un cicloalquenoil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, un C-carboxilo opcionalmente sustituido, N-amido opcionalmente sustituido, una urea opcionalmente sustituida, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido, un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido y $-(CR_{1a1}R_{1a2})_q-R_{1b}$, donde q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, cada R1a1 y cada R1a2 son independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R1b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfenamido opcionalmente sustituido, una urea opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido;

Y1, Y2 e Y3 son independientemente C o N,

siempre que cuando Y1 es C, entonces R2a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y1 es N, entonces R2a está ausente,

siempre que cuando Y2 es C, entonces R2b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y2 es N, entonces R2b está ausente,

siempre que cuando Y3 es C, entonces R2c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, un sulfenilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido y un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido, y cuando Y3 es N, entonces R2c está ausente,

cada R3a, cada R3b, R3c, R3d, cada R3e, cada R3f, R3g, R3h, R3i y R3j se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicilil(alquilo) opcionalmente sustituido, hidroxilo, un alcoxi opcionalmente sustituido, un haloalcoxi opcionalmente sustituido, ciano, un N-amido opcionalmente sustituido, un C-carboxilo

opcionalmente sustituido, una oxima opcionalmente sustituida, una acil hidrazona opcionalmente sustituida, un sulfenilo opcionalmente, un sulfinilo opcionalmente sustituido, un sulfonilo opcionalmente sustituido, amino, un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido, un grupo amino disustituido opcionalmente sustituido de y $-(CH_2)_r$ -R3k, donde r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y R3k se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un sulfenilo opcionalmente sustituido y una hidrazina opcionalmente sustituida;

cada R4a y cada R4b son independientemente hidrógeno, deuterio o un alquilo opcionalmente sustituido;

R5a, R5b, R5C, R5e, R5f, R5g y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o

R5b y R5c se unen formando un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, y R5a, R5e, R5f, R5g y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o

R5f y R5g se unen formando un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, R5a, R5b, R5c, R5e y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o

R5b y R5c se unen formando un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, y R5f y R5g se unen formando un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido, y R5a, R5e y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido; o

R5b y R5g están conectados a través de Y5, donde Y5 es (CR5iR5j)s, donde s 1, 2 o 3, y cada R5i y cada R5j son independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R5a, R5c, R5e, R5f y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido;

R5c y R5e están conectados a través de Y6, donde Y6 es (CR5kR5l)t, donde t es 1, 2 o 3, y cada R5j y cada R5l son independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo no sustituido, y R5a, R5b, R5f, R5g y R5h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido;

R6 es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocicliilo opcionalmente sustituido;

A1 se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo C3-10 opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C3-10 opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterocicliilo opcionalmente sustituido;

X1 es hidrógeno, O o S, siempre que cuando X1 sea hidrógeno, entonces ----- sea un enlace simple y cuando X1 es O o S, entonces ----- sea un enlace doble;

X 2 es O o S;

Y4 es C(Y1a), C o N,

Y1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 no sustituido y -O-alquiloC1-4;

----- es un enlace sencillo o doble;

donde cuando Y4 es C(Y1a) y ----- es un enlace simple, entonces R5d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un

heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido,

donde cuando Y4 es C y ----- es un doble enlace, entonces R5d está ausente, y

donde cuando Y4 es N, entonces ----- es un enlace simple y R5d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo) opcionalmente sustituido y un C-carboxilo opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde m es 1 o 2; n es 0 o 1; cada R3a, cada R3b, R3c, R3d, cada R3e, cada R3f, R3g, R3h, R3i y R3j son cada uno hidrógeno; X1 es hidrógeno; y ----- es un enlace sencillo; y X2 es O; o donde m es 1 o 2; n es 0 o 1; cada R3a, cada R3b, R3c, R3d, cada R3e, cada R3f, R3g, R3h, R3i y R3j son cada uno hidrógeno; X1 es O; ----- es un doble enlace y X2 es O.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R1 es un cicloalquilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un cicloalquilo C4-8 opcionalmente sustituido; o donde R1 es un cicloalquenilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un cicloalquenilo C6-8 opcionalmente sustituido; o donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un fenilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heterociclilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; o donde R1 es un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido; o donde R1 es ciano; o donde R1 es hidrógeno; o donde R1 es un haloalquilo opcionalmente sustituido; o donde R1 es un grupo amino monosustituido opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Y1 es C; R2a es hidrógeno, halógeno o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido; Y2 es C; R2b es hidrógeno, halógeno o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido; Y3 es C; y R2c es hidrógeno, halógeno o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido; o donde Y1 es N; R2a está ausente; Y2 es C; R2b es hidrógeno, halógeno o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido; Y3 es C; y R2c es hidrógeno, halógeno o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido.

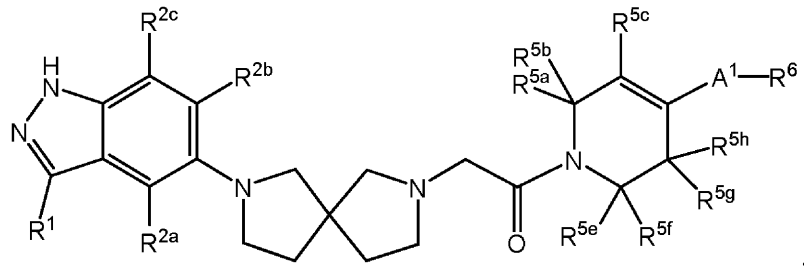
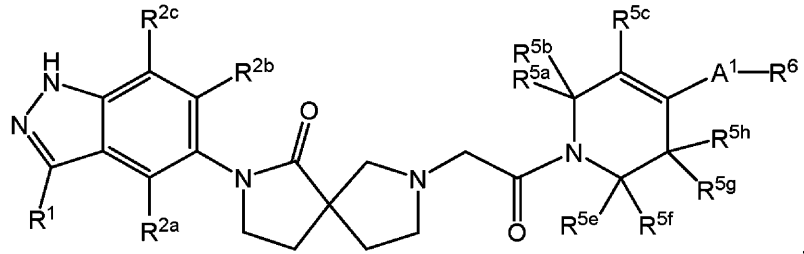
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde p es 1; y cada R4a y cada R4b son cada uno hidrógeno.

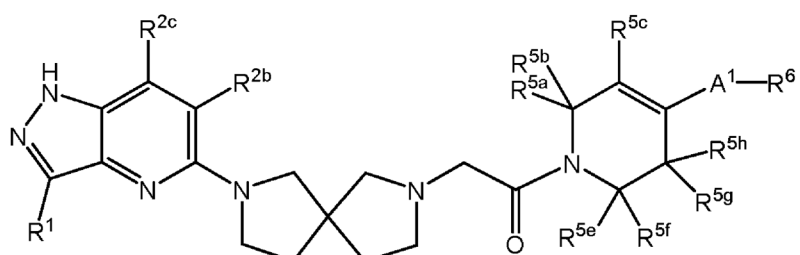
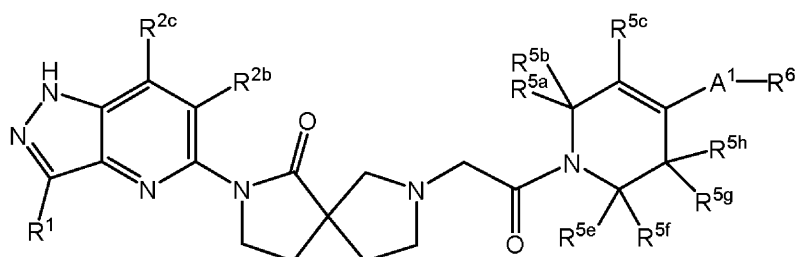
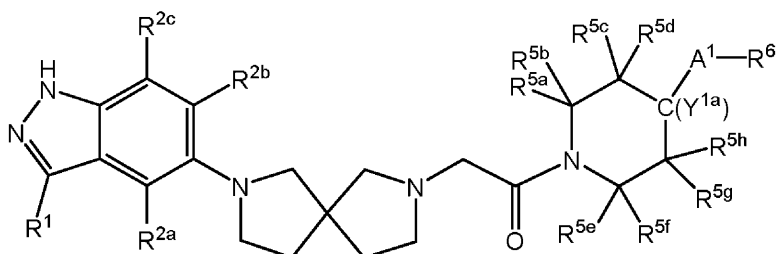
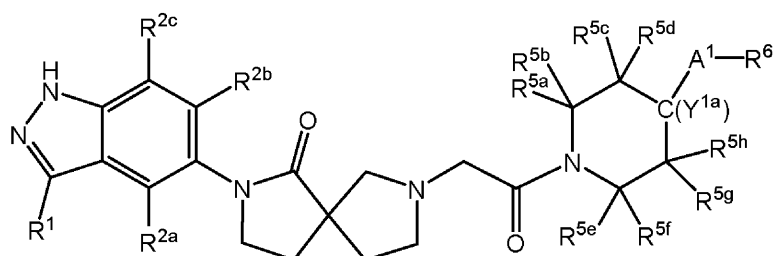
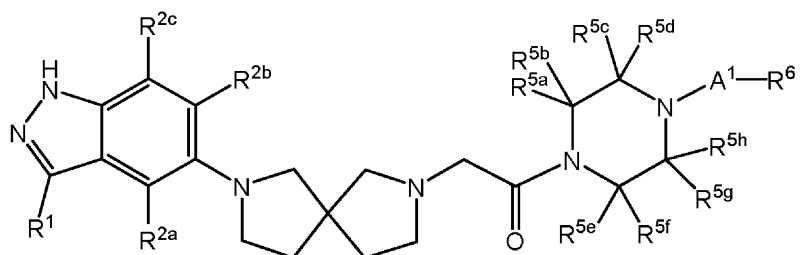
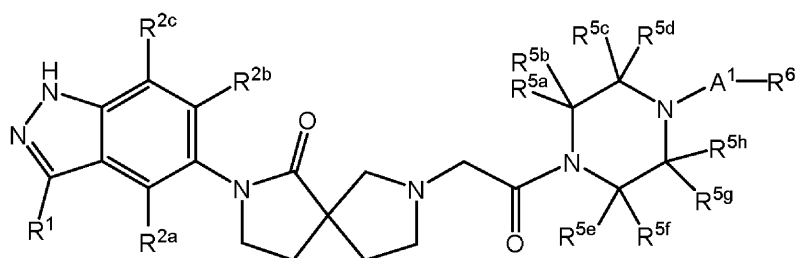
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde Y4 es C(Y1a) y ----- es un enlace sencillo; y R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R5g y R5h son cada uno hidrógeno; o donde Y4 es CH o CF y ----- es un enlace sencillo; y R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R5g y R5h son cada uno hidrógeno; o donde Y4 es C, ----- es un doble enlace y R5d está ausente; y R5a, R5b, R5c, R5e, R5f, R5g y R5h son cada uno hidrógeno; o donde Y4 es N, y ----- es un enlace sencillo; y R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R5g y R5h son cada uno hidrógeno.

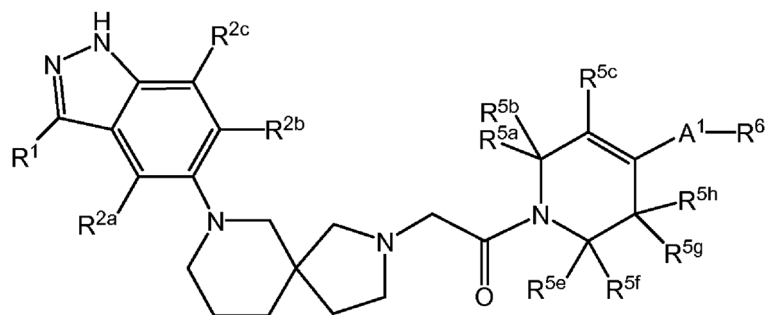
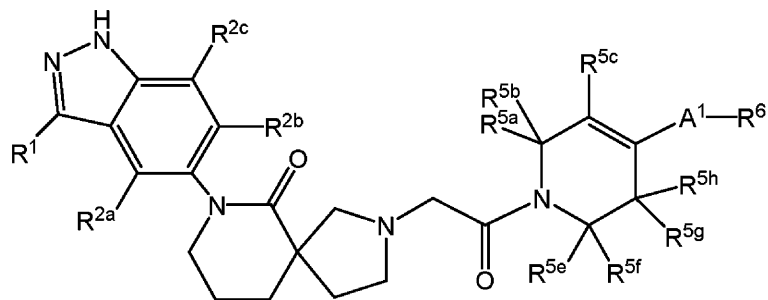
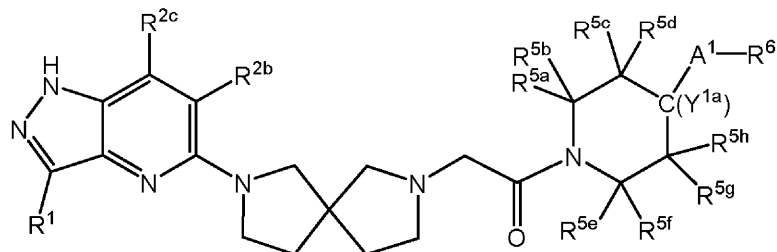
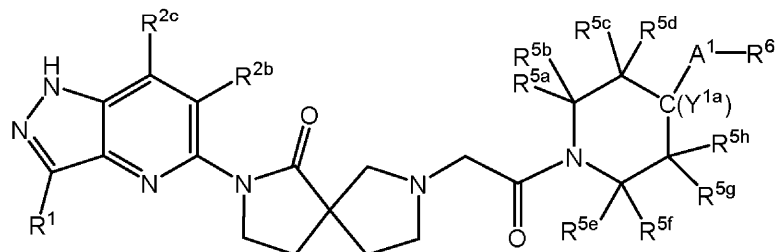
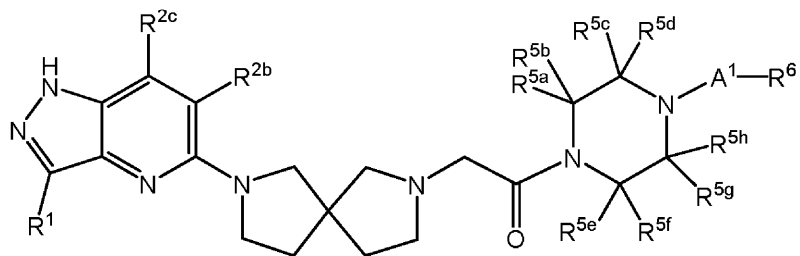
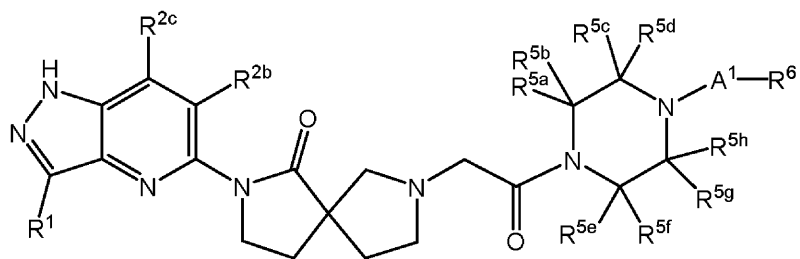
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde A1 es un cicloalquilo C3-10 opcionalmente sustituido; o donde A1 es un cicloalquilo C5-10 monocíclico opcionalmente sustituido; o donde A1 es un cicloalquilo C3-10 bicíclico opcionalmente sustituido; o donde A1 es un arilo opcionalmente sustituido; o donde A1 es un fenilo opcionalmente sustituido.

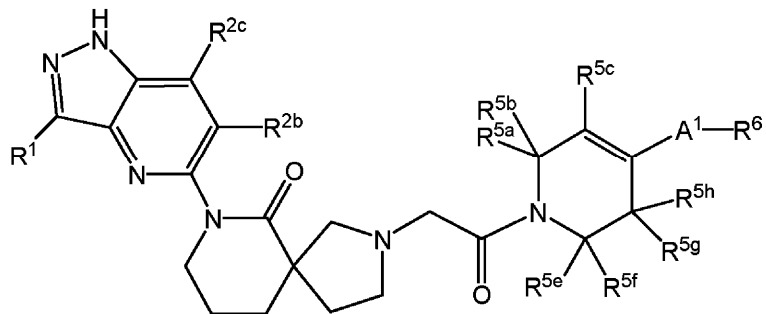
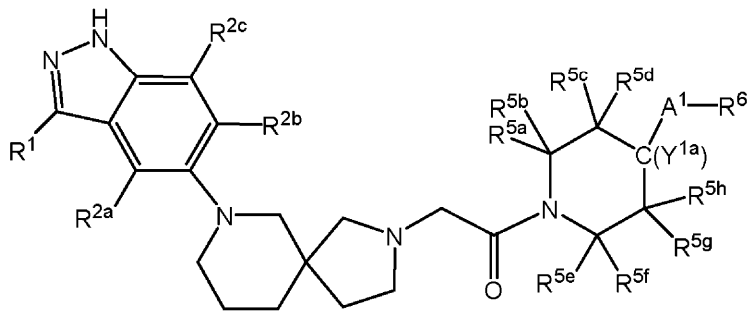
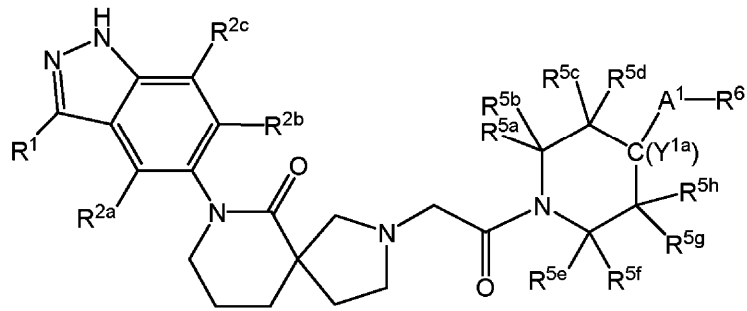
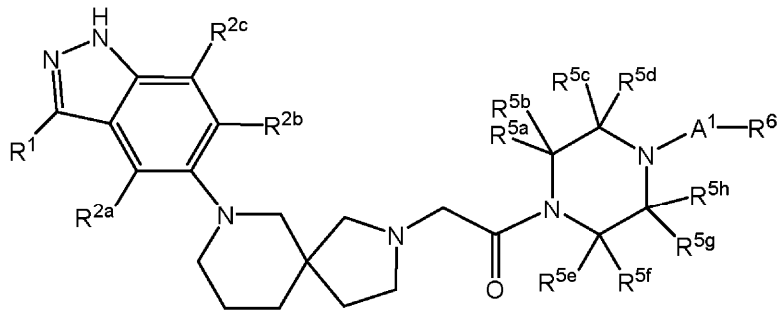
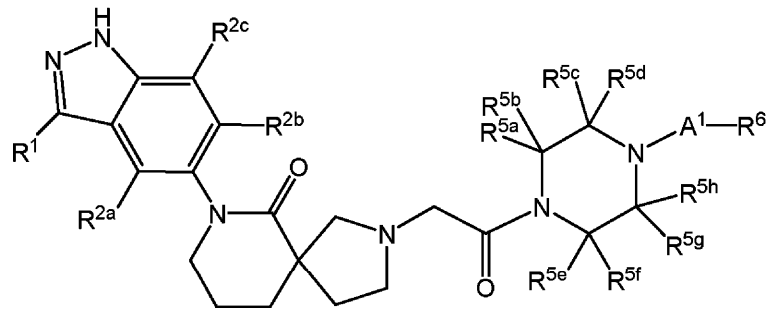
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R6 es un arilo opcionalmente sustituido; o donde R6 es un fenilo opcionalmente sustituido; o donde R6 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o donde R6 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; o donde R6 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; o donde R6 es una piridina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, un triazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido o un pirazol opcionalmente sustituido; o donde R6 es una 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona opcionalmente sustituida o una 1,2,3-oxadiazol-5(2H)-ona opcionalmente sustituida.

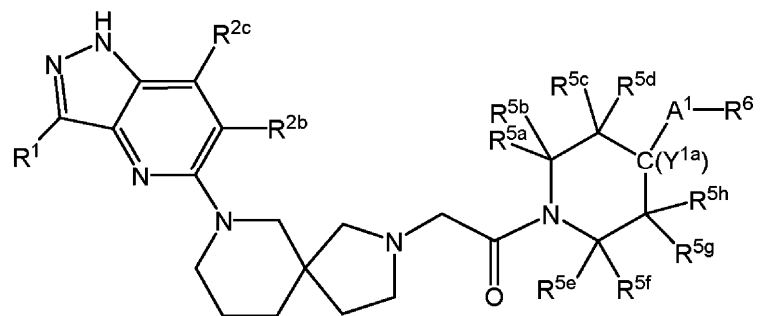
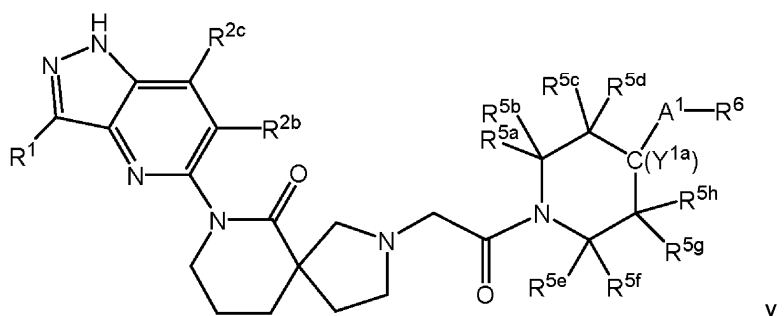
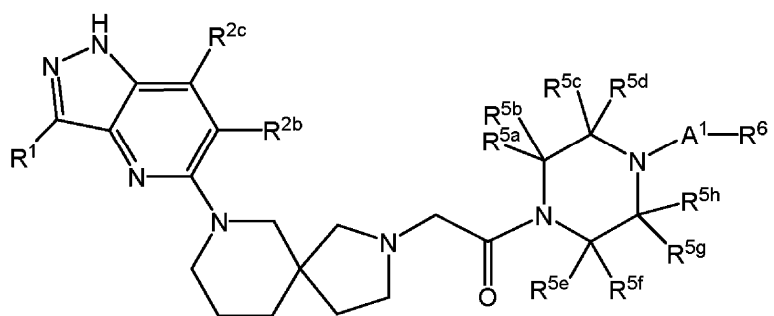
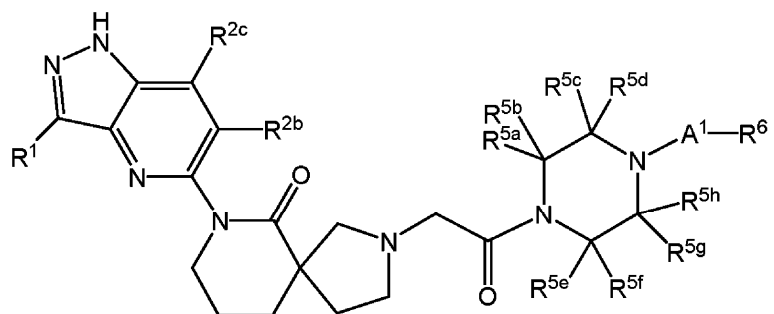
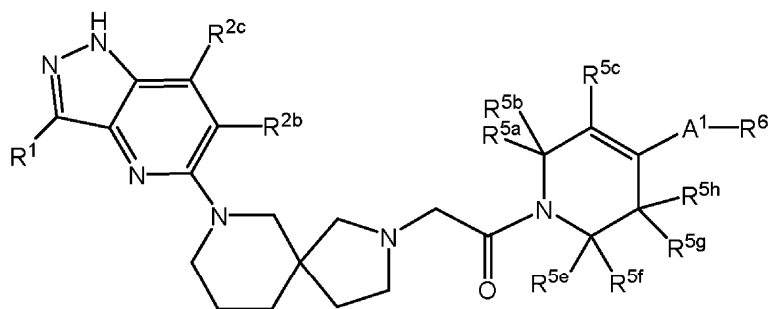
9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

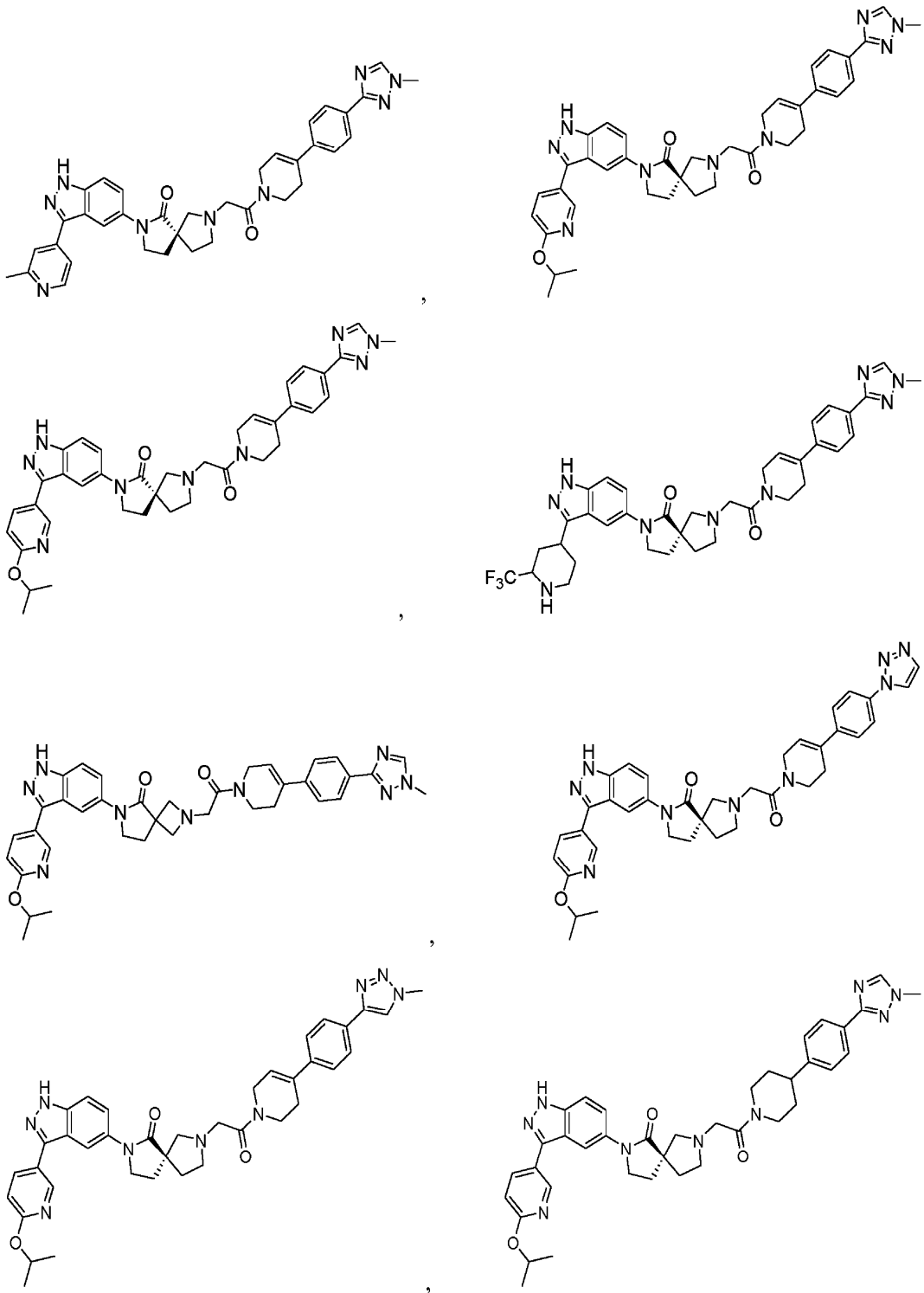


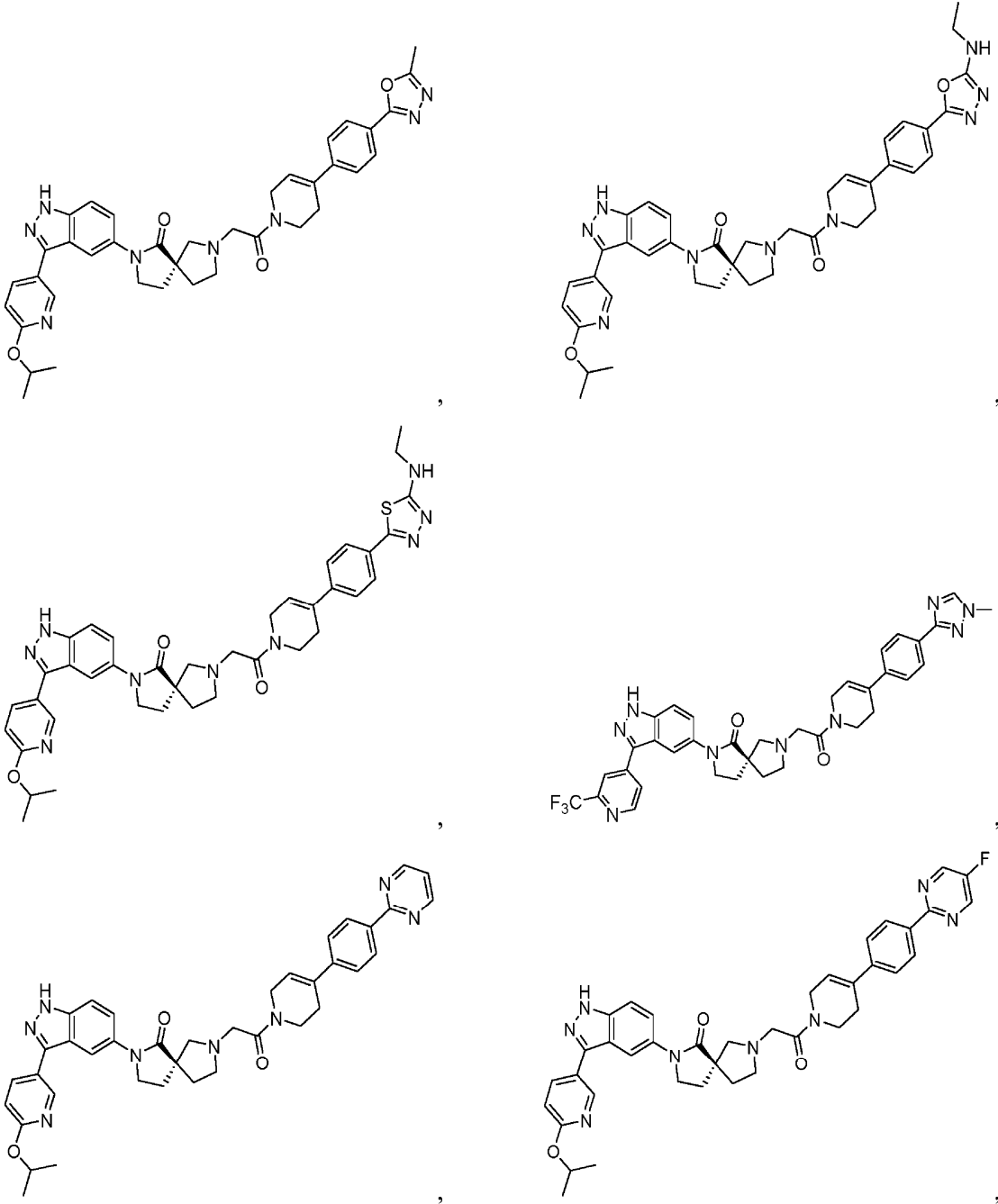


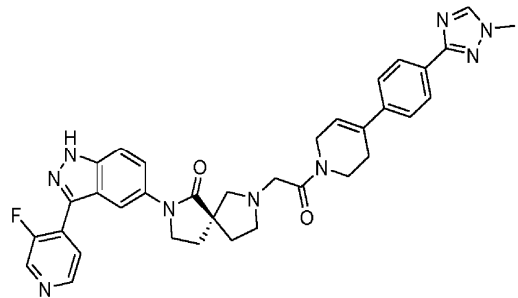
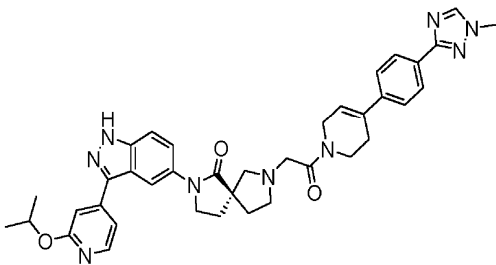
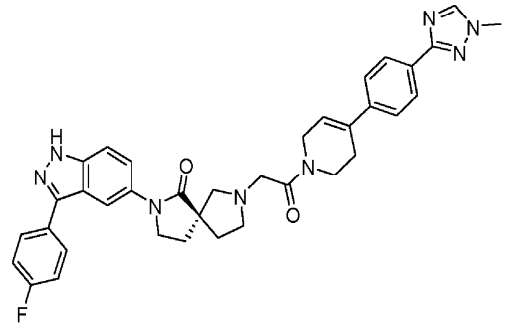
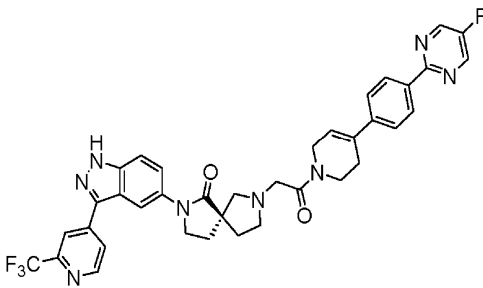
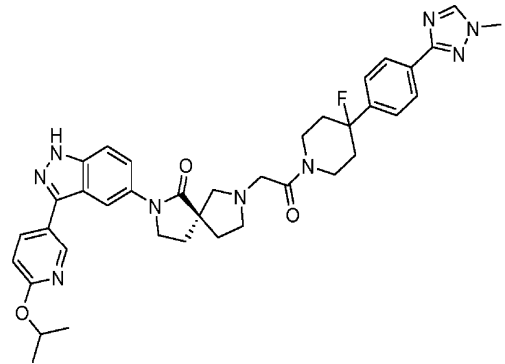
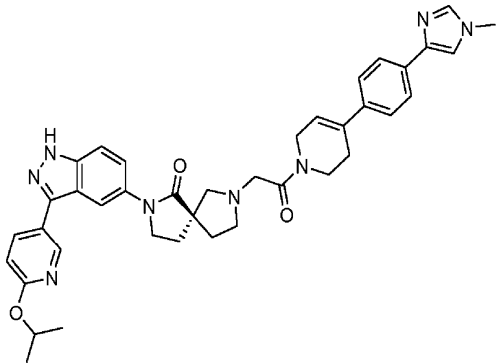
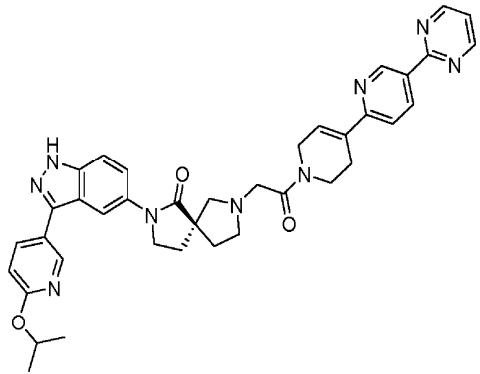
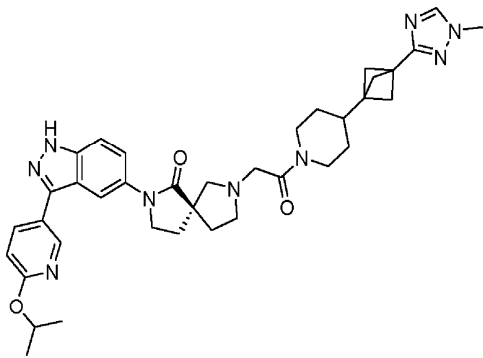


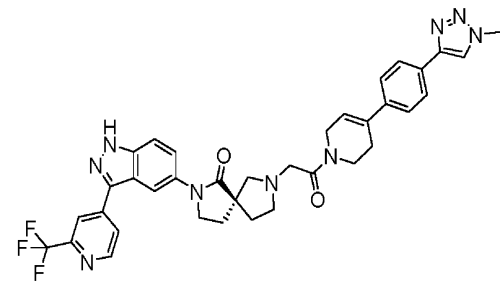
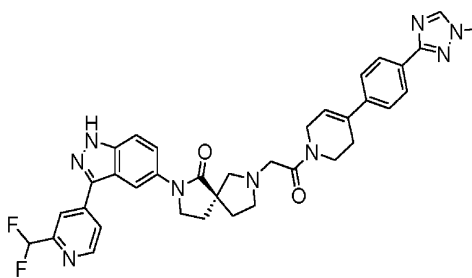
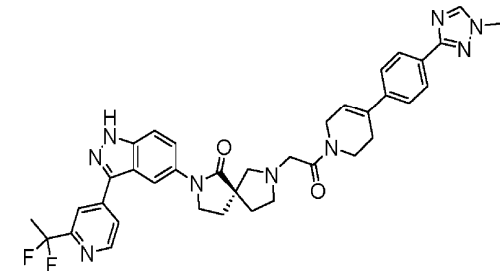
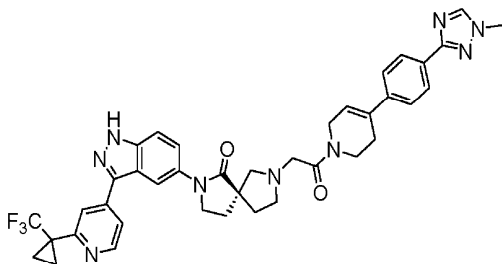
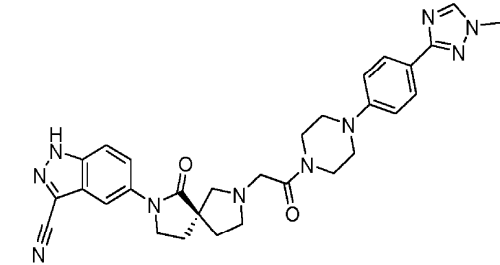
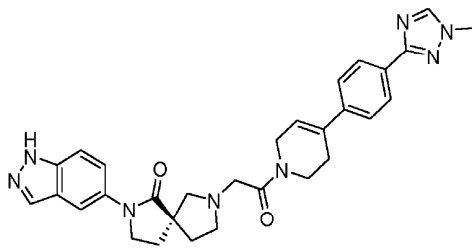
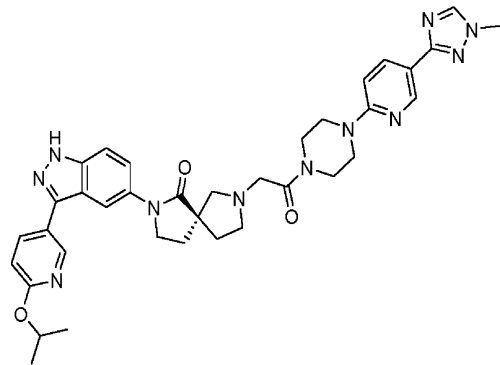
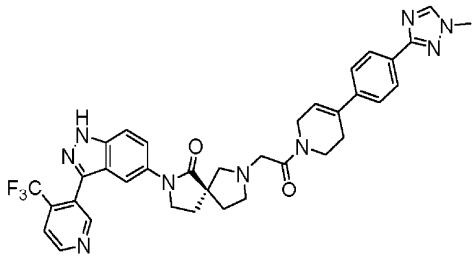
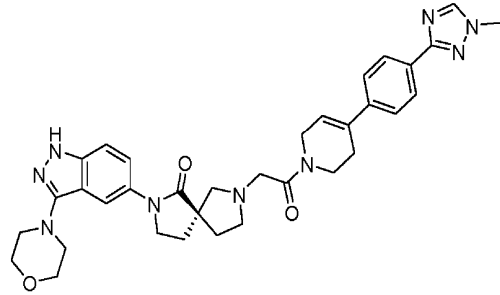
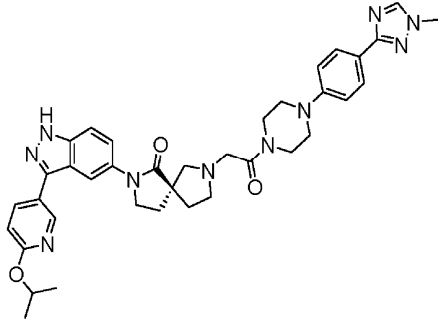


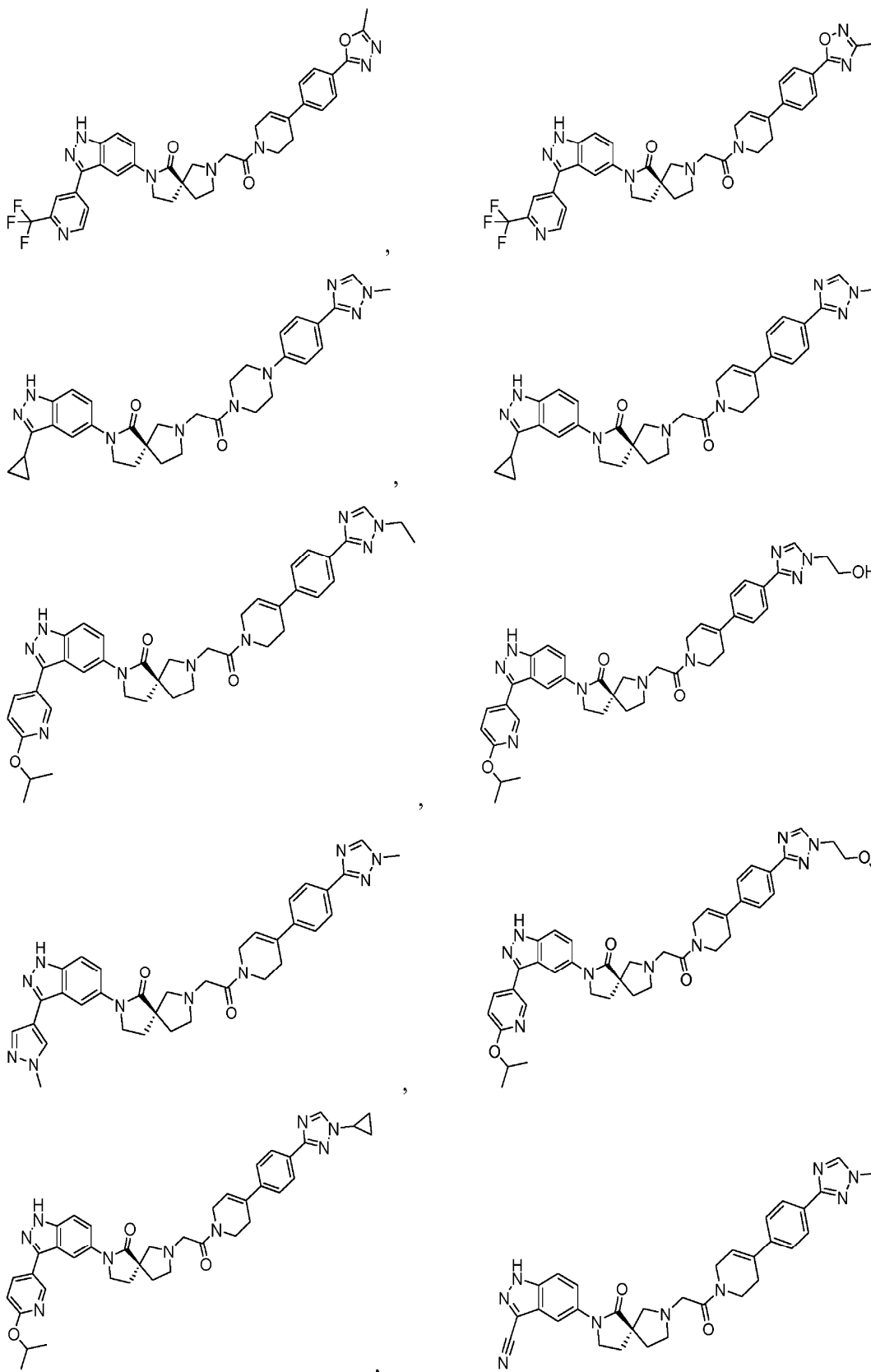


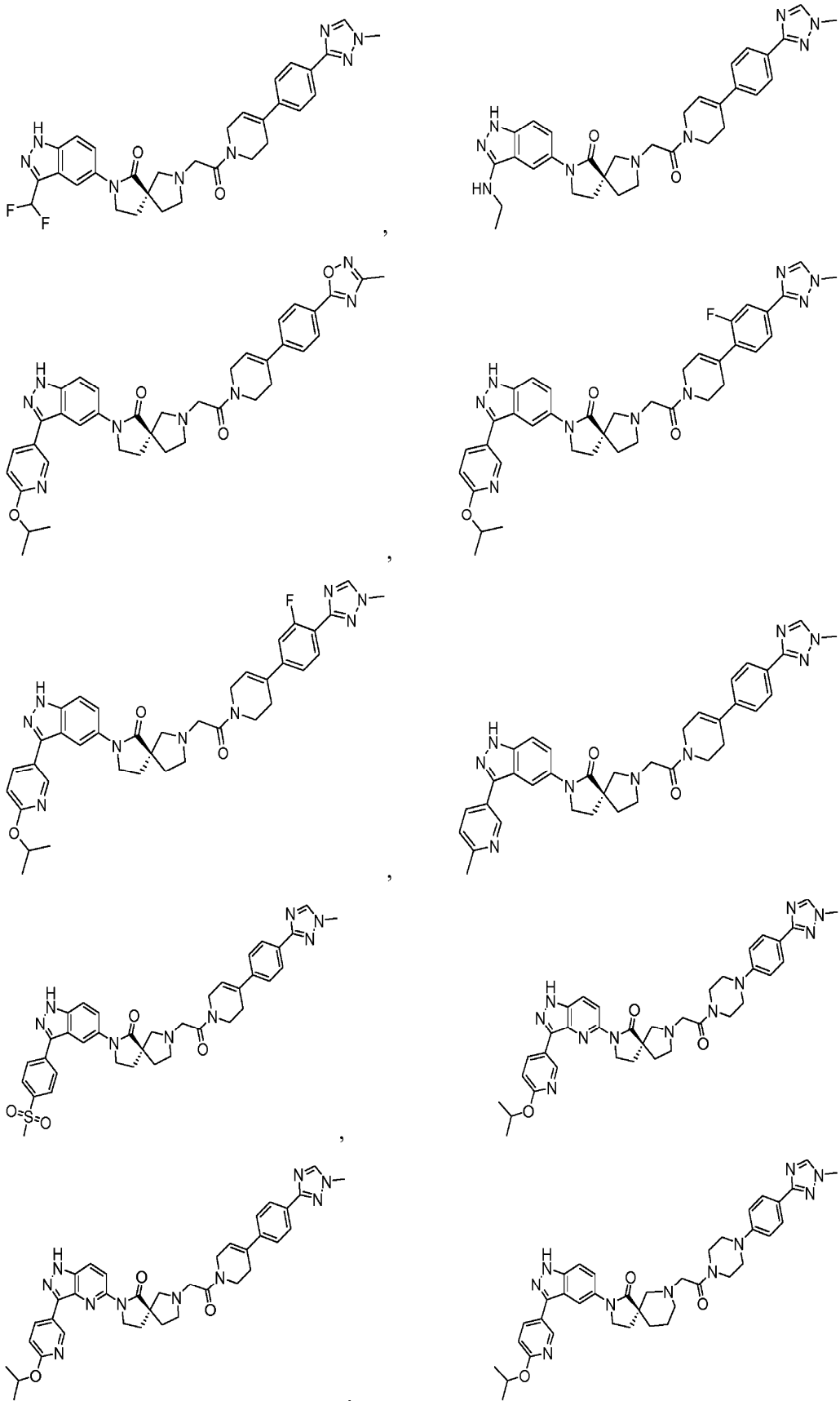




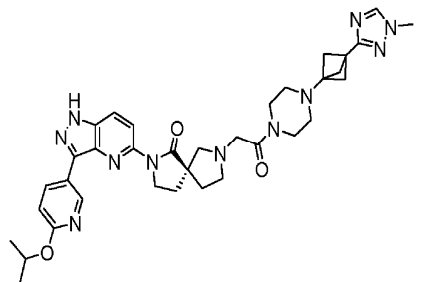
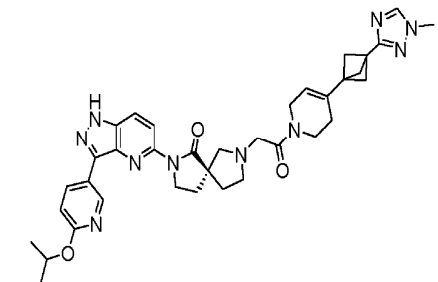
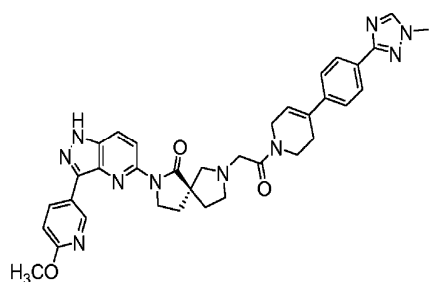
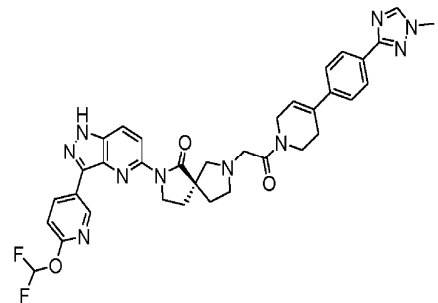
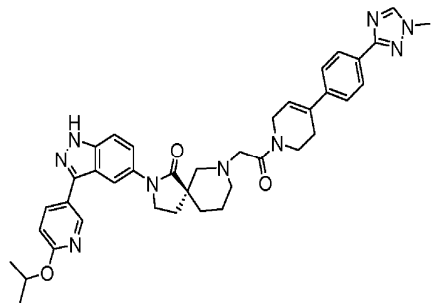








5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(5S)-2-(3-(6-(1-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

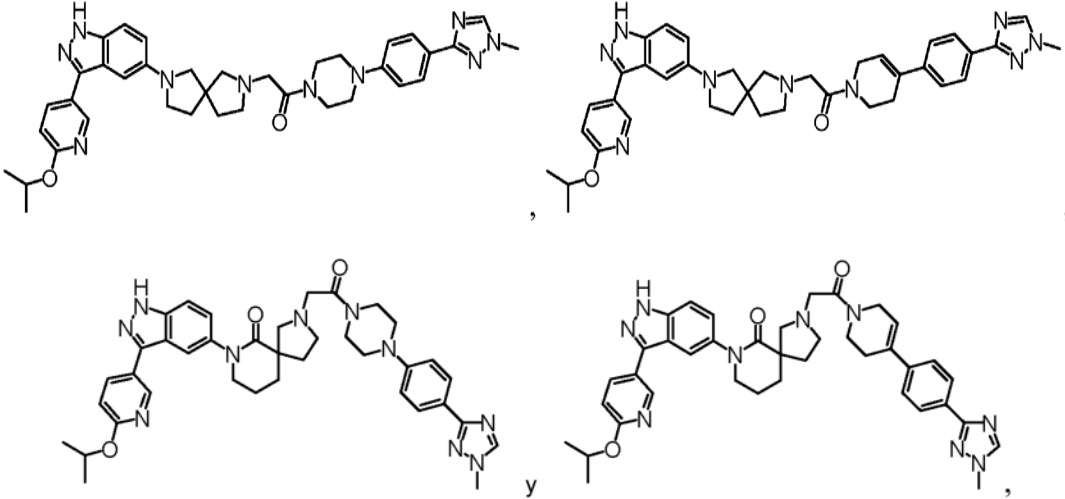
(S)-2-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

(S)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;

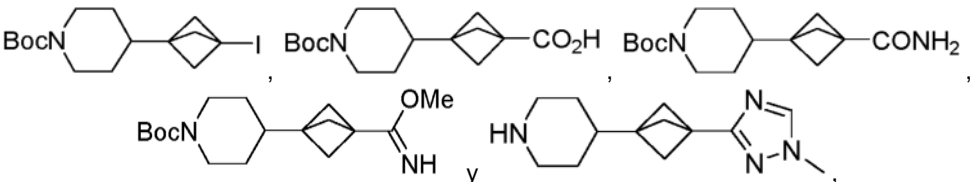
- (S)-2-(3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-1-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;
- 5 (S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- (S)-2-metoxi-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- 10 (S)-2-metoxi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- (S)-2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;
- 15 (S)-2-(3-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;
- (S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometoxi)benzocitrilo;
- 20 (S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- 25 (S)-2-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona;
- (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(6-isopropoxipiperidin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- 30 (S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- (S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- 35 (S)-2-metoxi-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- 40 (S)-2-metoxi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzocitrilo;
- (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- 45 (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-morfolino-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- 50 (S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(6-oxo-7-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona; y
- 55 (S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 60 10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora o tratamiento de un cáncer, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de pulmón, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, una leucemia mieloide, un cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), un carcinoma de vejiga, un carcinoma epidérmico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de ovario, un cáncer cerebral, un cáncer de origen mesenquimal, un sarcoma, un tetracarcinoma, un neuroblastoma, un carcinoma de riñón, un hepatoma, un linfoma no Hodgkin, un mieloma múltiple, un carcinoma de tiroides anaplásico y neurofibromatosis.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la replicación de un crecimiento o un tumor maligno, donde el crecimiento o tumor maligno es debido a un cáncer que se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de pulmón, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, una leucemia mieloide, un cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), un carcinoma de vejiga, un carcinoma epidérmico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de ovario, un cáncer cerebral, un cáncer de origen mesenquimal, un sarcoma, un tetracarcinoma, un neuroblastoma, un carcinoma de riñón, un hepatoma, un linfoma no Hodgkin, un mieloma múltiple, un carcinoma de tiroides anaplásico y neurofibromatosis.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad de ERK1 y/o ERK2 en una célula cancerosa, donde la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de colon, una célula de leucemia mieloide, una célula de

cáncer de tiroides, célula de síndrome mielodisplásico (MDS), una célula de carcinoma de vejiga, una célula de carcinoma epidérmico, una célula de melanoma, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de cabeza y de cuello, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer de origen mesenquimal, una célula de sarcoma, una célula de tetracarcinoma, una célula de neuroblastoma, una célula de carcinoma de riñón, una célula de hepatoma, una célula de linfoma no Hodgkin, una célula de mieloma múltiple y una célula de carcinoma de tiroides anaplásico y una célula de neurofibromatosis.

5

10

15