

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 232**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)		
C07D 498/10	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/537	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2016 PCT/IB2016/053550**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16203406**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2016 E 16731666 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3310774**

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

30 Prioridad:

19.06.2015 US 201562181893 P

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

11.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TOURE, BAKARY-BARRY;
CHEN, ZHUOLIANG;
FORTANET, JORGE GARCIA;
JOUK, ANDRIANA;
KARKI, RAJESH;
LAMARCHE, MATTHEW J.;
LIU, GANG;
PALERMO, MARK G.;
PEREZ, LAWRENCE BLAS;
SARVER, PATRICK JAMES;
SHULTZ, MICHAEL DAVID;
YU, BING y
SENDZIK, MARTIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 805 232 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de SHP2

5 ANTECEDENTESCAMPO DE LA INVENCION

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

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

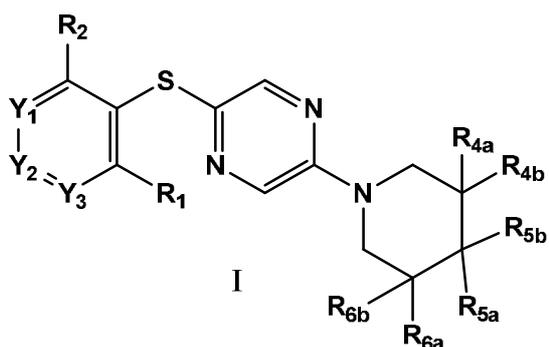
20 SHP2 tiene dos dominios de homología 2 de Src en el extremo N (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola en el extremo C. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva, autoinhibida estabilizada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

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

El documento WO2010/121212 divulga inhibidores de SHP-2 con armazón de indolina para tratar el cáncer.

35 SUMARIO DE LA INVENCION

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



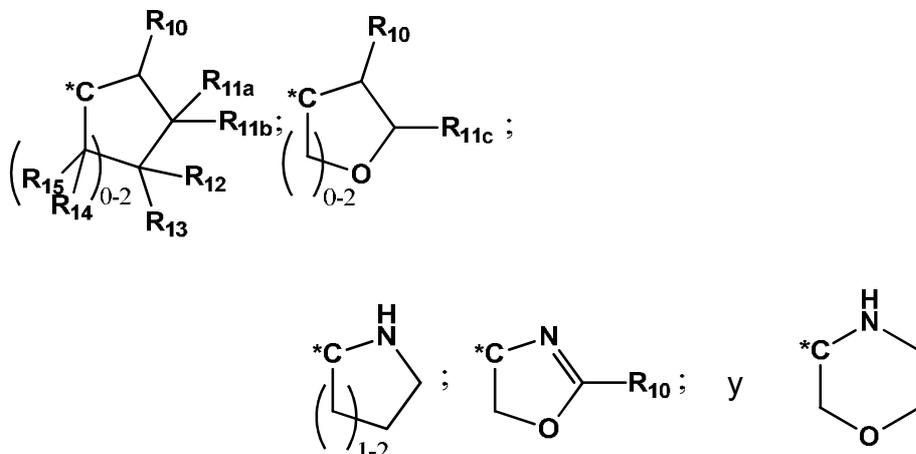
40

en que:

Y₁ se selecciona de N y CR₈; en el que R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido y amino; Y₃ se selecciona de N, CR₉ y C(O); en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, ciano, halo, alcoxi C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ halosustituido, sulfanilo halosustituido, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclopropilcarbonilamino, alquil C₁₋₂-carbonilamino, morfolino-metilo e hidroxilo; en el que si Y₃ es C(O), Y₂ se selecciona de NH y -N-alquilo C₁₋₄ y el anillo que contiene Y₁, Y₂ e Y₃ tiene no más de 2 dobles enlaces; R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₂ hidroxisustituido, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino y ciano; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno o 1,3-dioxol, 2,3-dihidrofurano; R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoro; R_{4a} y R_{4b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R_{4a} y R_{4b} no pueden ser ambos OH; con la condición de que R_{4a} y R_{4b} no pueden ser OH y F simultáneamente; R_{5a} se selecciona de amino y aminometilo; R_{5b} se selecciona de OH, amino, fluoro, alquilo C₁₋₆, metoxicarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ hidroxisustituido, alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en el que dicho alquilo C₁₋

50

6 o alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido de R_{5b} está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser OH, amino o fluoro; o R_{5a} y R_{5b}, junto con el átomo de carbono al que R_{5a} y R_{5b} están unidos, forman un grupo seleccionado de:



5

en el que *C representa el átomo de carbono al que R_{5a} y R_{5b} están unidos; R₁₀ es amino; R_{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂ halosustituido e hidroximetilo; R_{11b} se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro; R_{11c} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ e hidroximetilo; R₁₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halosustituido, alcoxi C₁₋₃ halosustituido y alcoxi C₁₋₃; R₁₃ se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₂; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; R₁₄ se selecciona de hidrógeno y fluoro; R₁₅ se selecciona de hidrógeno y fluoro; y R_{6a} y R_{6b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R_{6a} y R_{6b} no pueden ser ambos OH y fluoro simultáneamente; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que los compuestos de fórmula I no incluyan un compuesto seleccionado de: (R)-8-(5-((2-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2-(trifluorometil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2-aminofenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-(piridin-3-iltio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((3-(trifluorometoxi)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (1-(5-((3-etoxifenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (1-(5-((2-etilfenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (1-(5-((2-isopropilfenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (1-(5-((2-(trifluorometoxi)fenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (1-(5-((3-(trifluorometoxi)fenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (1-(5-((3-bromofenil)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina; (S)-8-(5-((2-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; y (S)-8-(5-((4-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina.

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

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

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

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

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

Definiciones

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

"Alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. Salvo que se proporcione de otro modo, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen a 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C₁₋₇) o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). Ejemplos representativos de alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo o grupos alcoxi. Alquilo halosustituido y alcoxi halosustituido, pueden ser de cadena lineal o ramificados e incluyen, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y similares.

"Ariilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo.

"Heteroarilo" es como se define para ariilo anteriormente donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo C₅₋₁₀ es un mínimo de 5 miembros como se indica por los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden remplazarse con un heteroátomo. Por consiguiente, heteroarilo C₅₋₁₀ incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

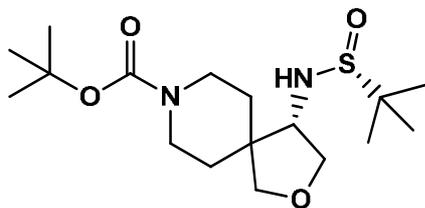
"Cicloalquilo" significa un anillo monocíclico, bicíclico condensado o policíclico con puente, saturado o parcialmente saturado, que contiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, etc.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los carbonos del anillo indicados estén remplazados con un resto seleccionado de -O-, -N-, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈, como se usa en esta solicitud para describir compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfanomorfolino, sulfonomorfolino, etc.

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

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

Cánceres que albergan "mutaciones de PTPN11" incluyen, aunque sin limitación: N58Y; D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A; D61Y; E69V; F71K; A72V; T73I; E76G, K; R289G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T73I; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71L; A72V; E76A (MDS); Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (neuroblastoma); V46L; N58S; E76V (cáncer pulmonar); R138Q (melanoma); E76G (cáncer de colon).



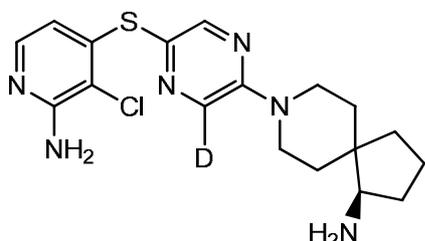
Para la presente solicitud, la estructura anterior se representa por 4-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (S)-terc-butilo (nombre generado por chemdraw) y 4-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (S)-terc-butilo (nombre reconocido por chemdraw).

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

Cuando se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esta incluye el singular (por ejemplo, un compuesto individual, una sal individual). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de fórmula I (o una sal del mismo), representando el "un" o "una" simplemente el

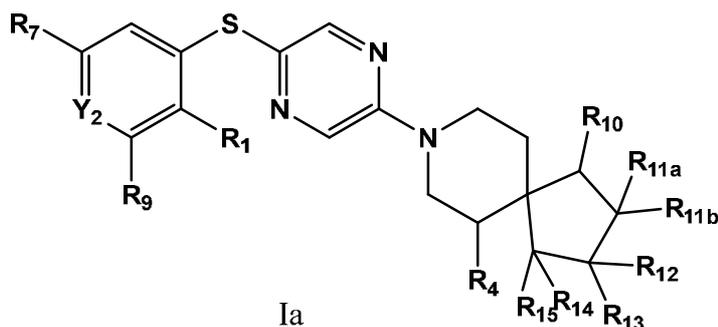
artículo indefinido. "Un(a)" puede interpretarse, por tanto, preferiblemente como "uno(a) o más", menos preferiblemente de forma alternativa como "uno(a)".

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



Descripción de realizaciones preferidas

25 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de SHP2. En un aspecto de la invención, con respecto a compuestos de fórmula I, son compuestos de fórmula Ia:



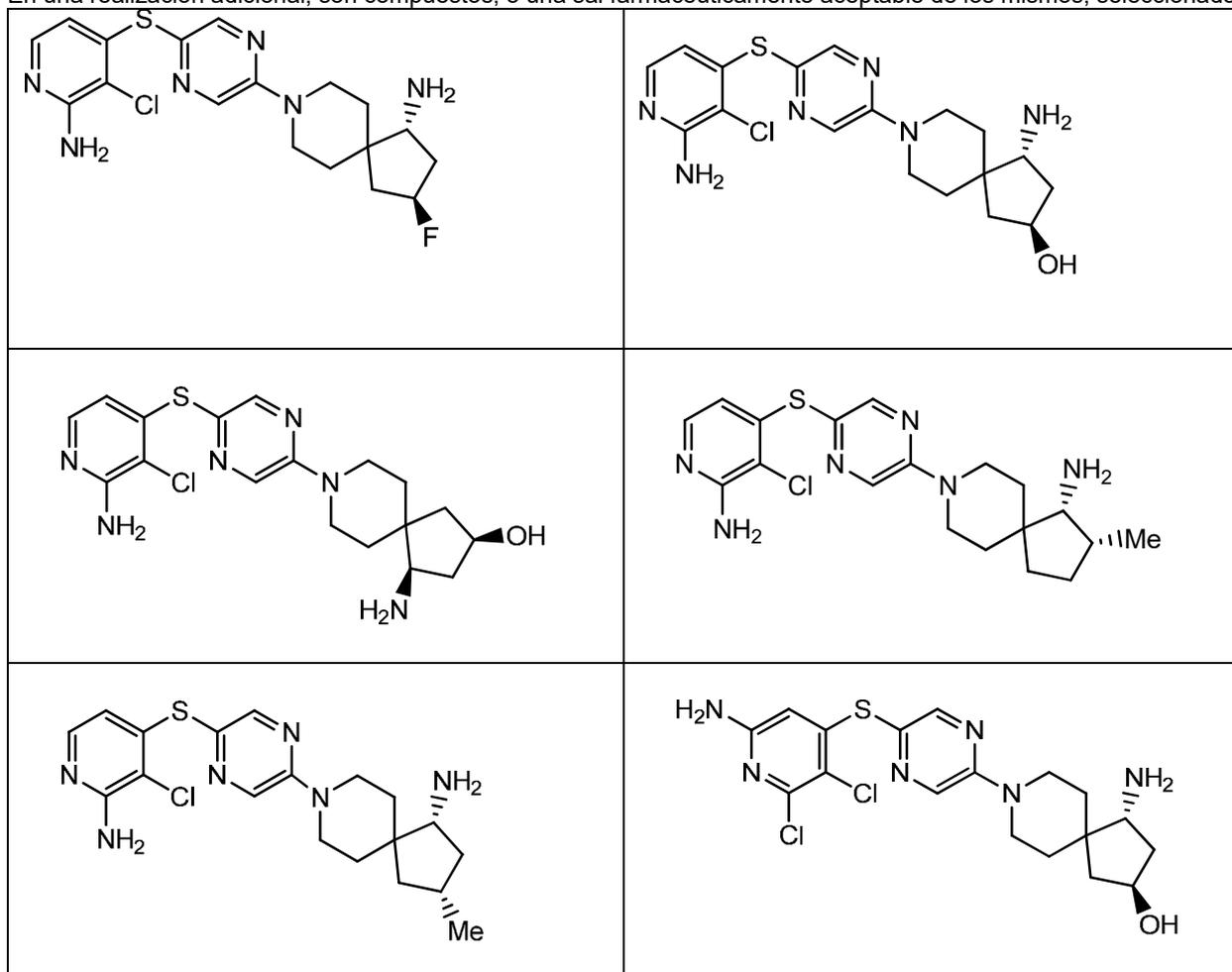
Ia
en que:

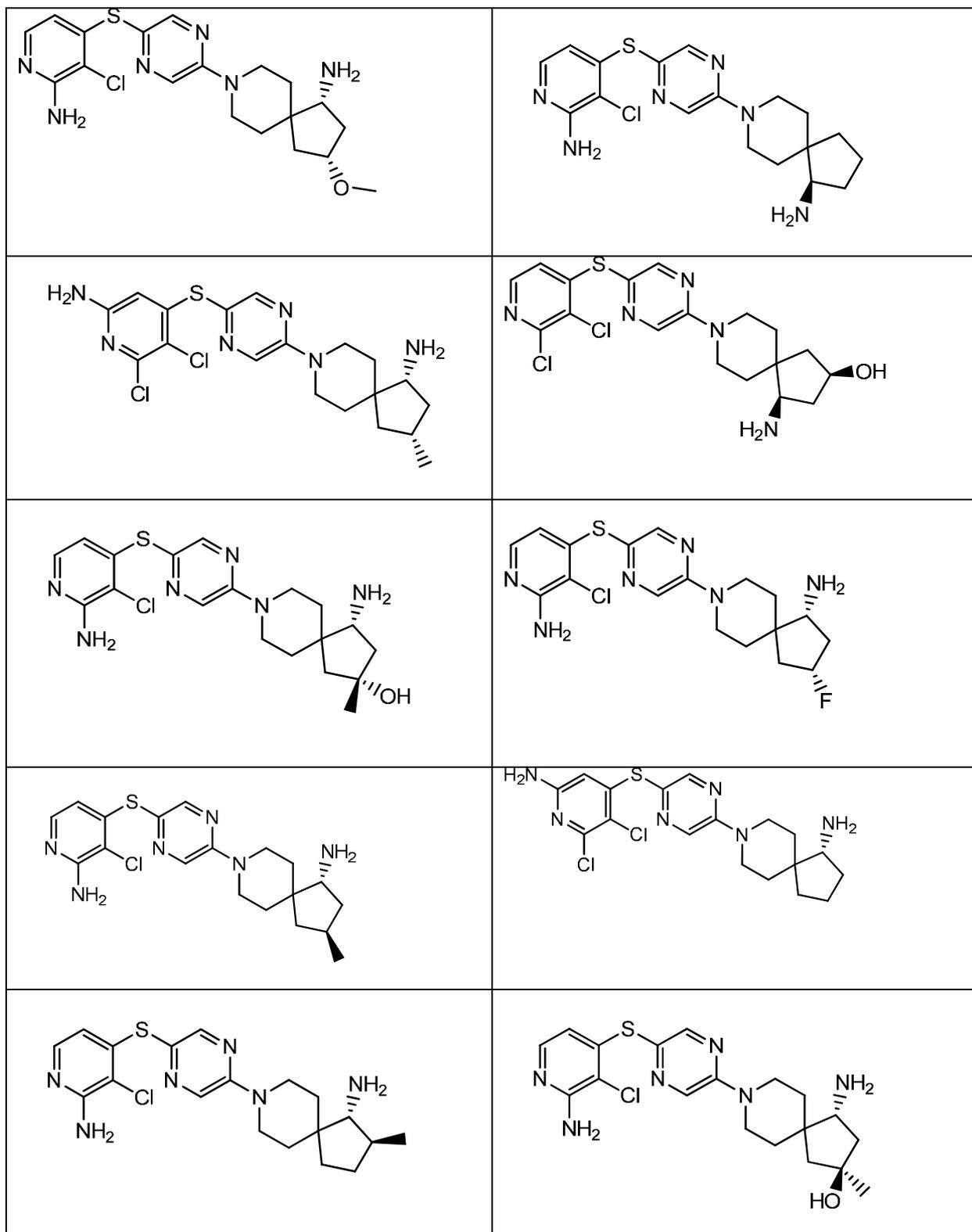
30 R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino y ciano; R₄ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, morfolino-metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno; R₁₀ es amino; R_{11a} se selecciona de hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo e hidroximetilo; R_{11b} se selecciona de fluoro e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro; R₁₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halosustituido, alcoxi C₁₋₃ halosustituido y alcoxi C₁₋₃; R₁₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro y alquilo C₁₋₂; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; R₁₄ se selecciona de hidrógeno y fluoro; R₁₅ se selecciona de hidrógeno y fluoro; e Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido y amino; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

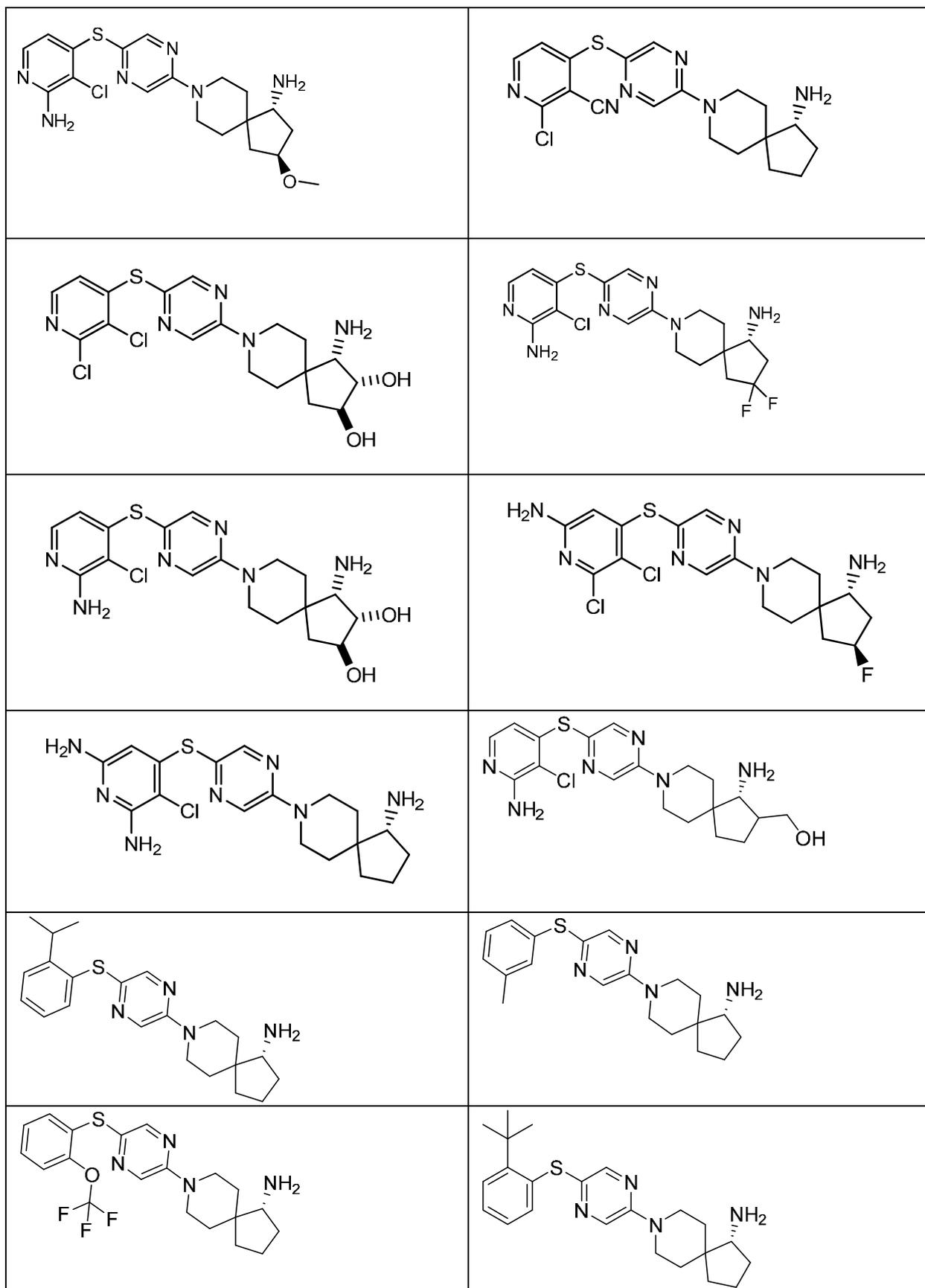
5 En una realización adicional, R₁ se selecciona de hidrógeno, bromo, cloro, fluoro, metilo, isopropilo, t-butilo, metilo fluorosustituido, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino y ciano; R₂ es hidrógeno; R₄ se selecciona de hidrógeno e hidroxilo; R₇ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro y amino; R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, ciclopropilo, amino, trifluorometilo, morfolino-metilo, ciclopropilcarbonilamino, metilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, ciano, bromo, cloro y fluoro; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno; R₁₀ es amino; R_{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, metilo e hidroximetilo; R_{11b} se selecciona de fluoro e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro; R₁₂ se selecciona de hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo y metoxi; y R₁₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; e Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y t-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

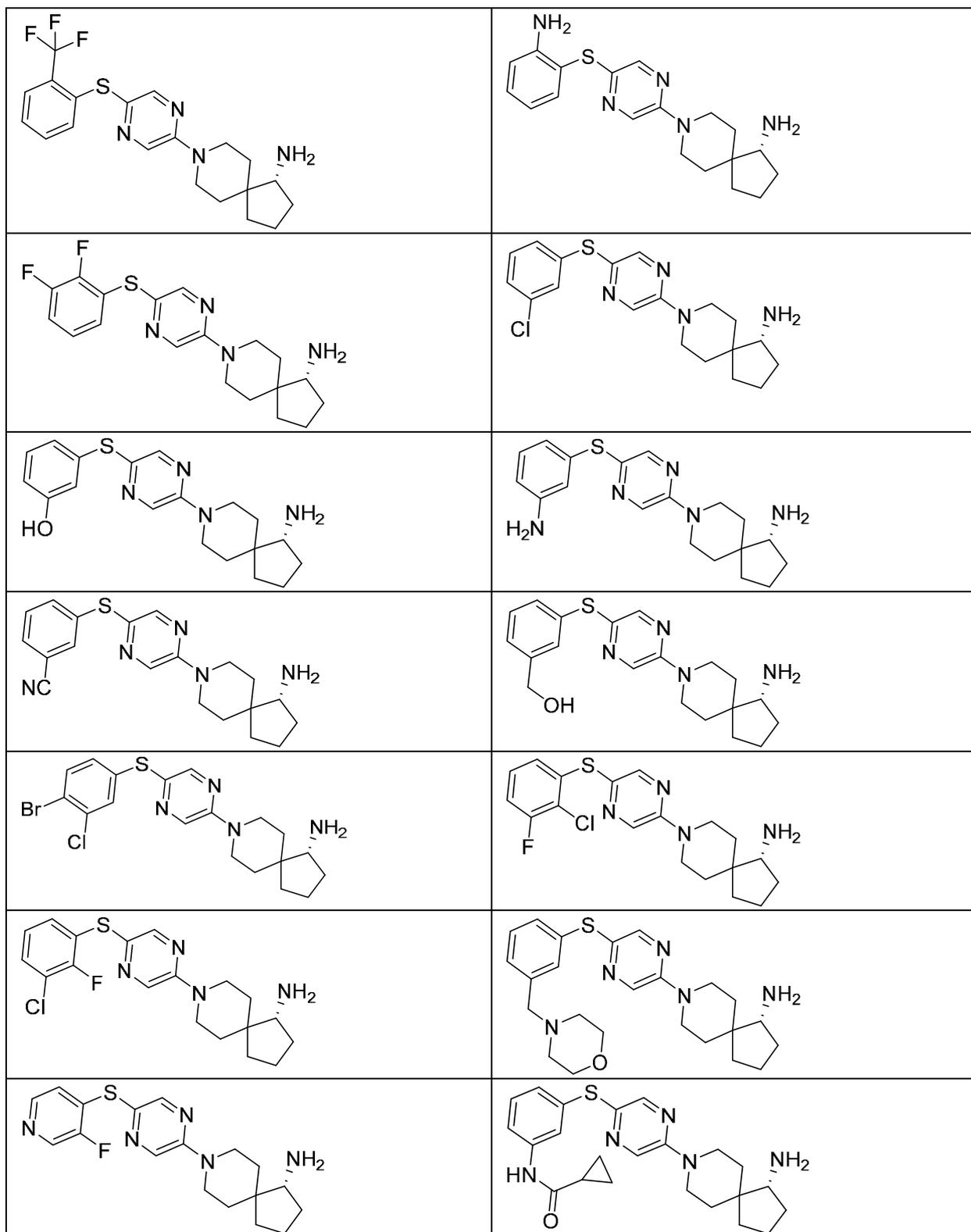
15 En una realización adicional, R₁ se selecciona de cloro, fluoro, metilo, metilo fluorosustituido y ciano; R₂ es hidrógeno; R₄ se selecciona de hidrógeno, fluoro e hidroxilo; R₇ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro y amino; R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, cloro y fluoro; R₁₀ es amino; R_{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, metilo y metoxi; R_{11b} se selecciona de fluoro e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro; R₁₂ se selecciona de hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo y metoxi; y R₁₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

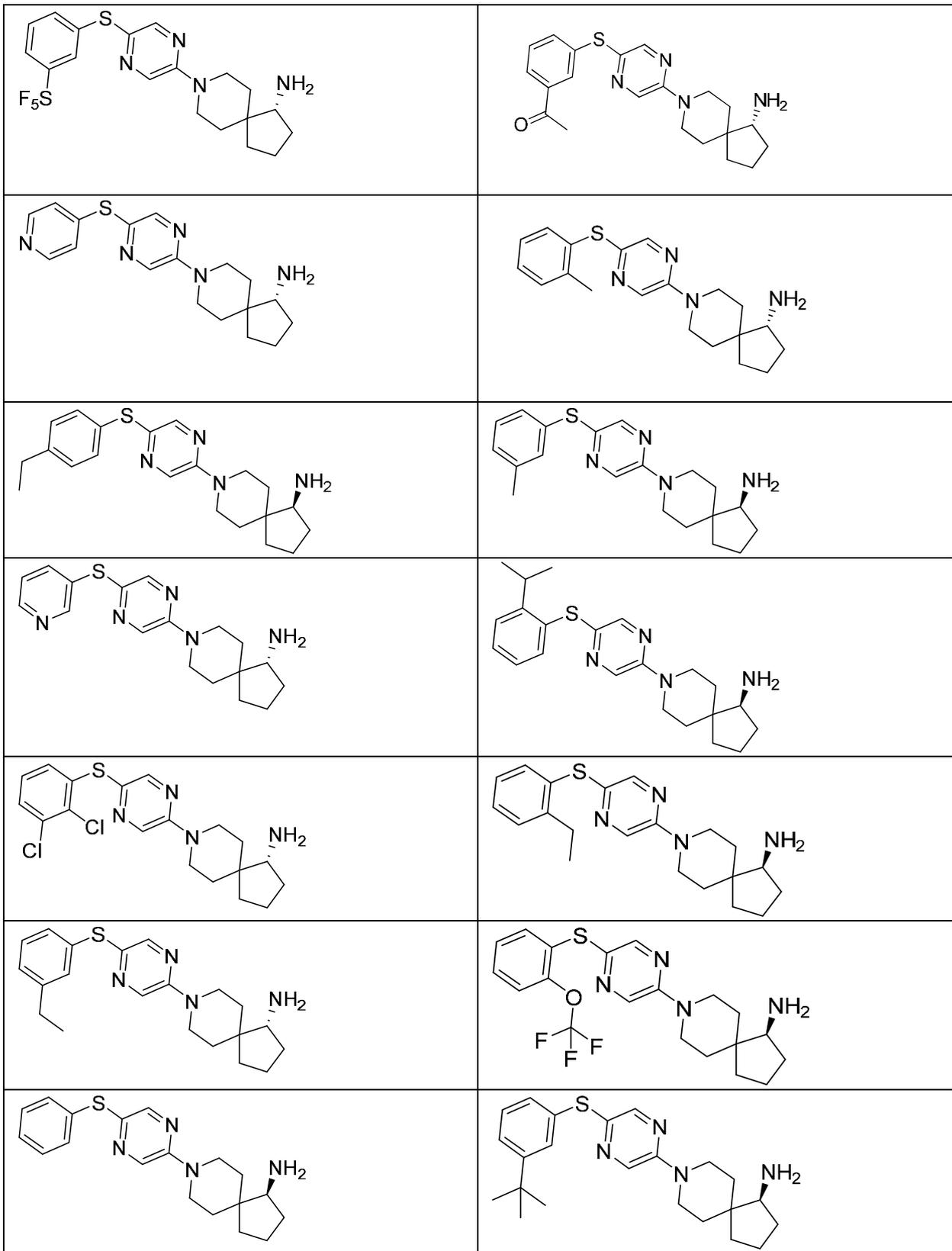
En una realización adicional, son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



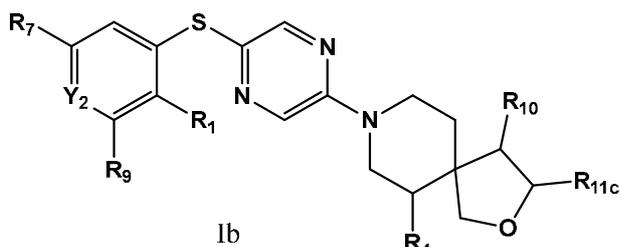








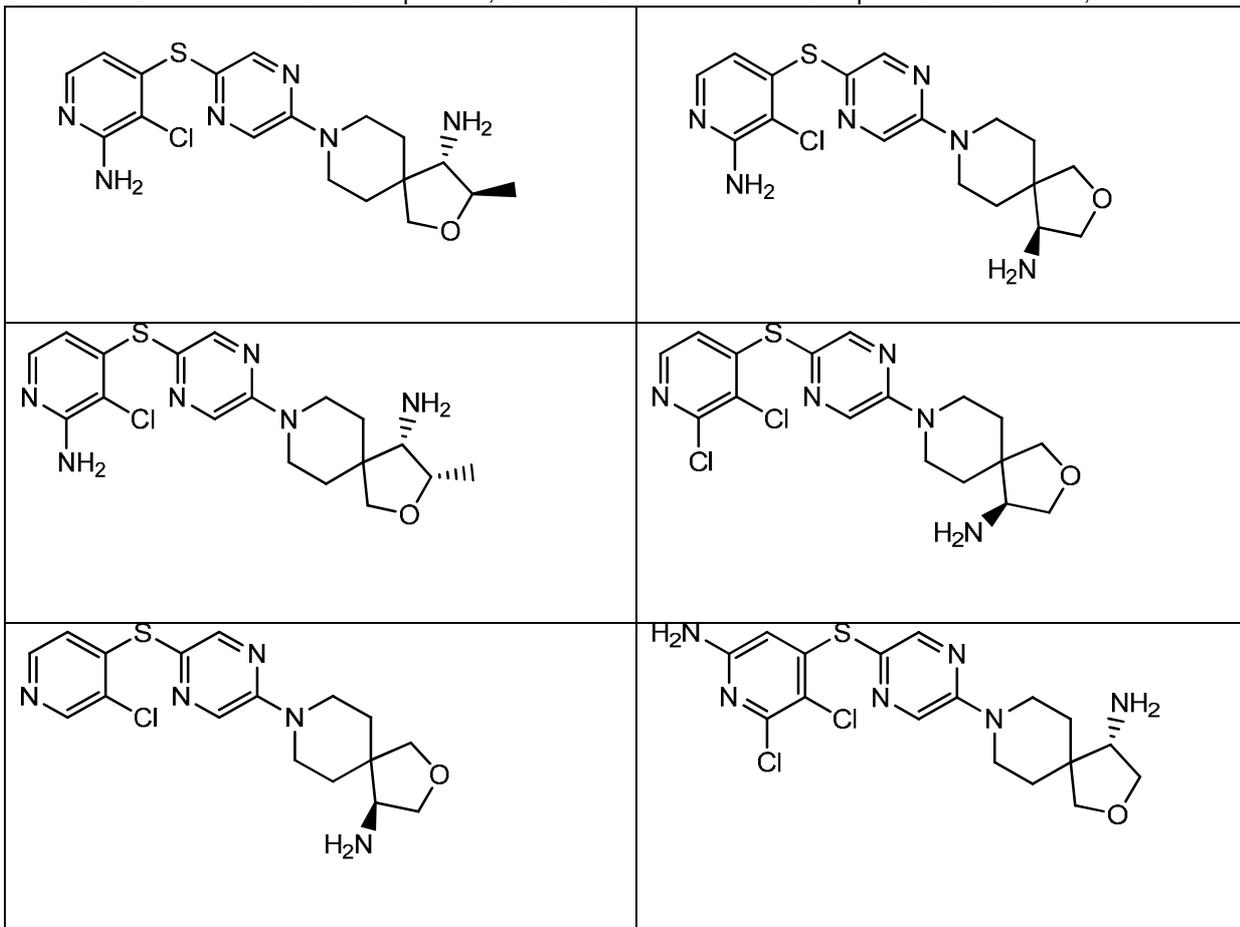
En otra realización son compuestos de fórmula Ib:

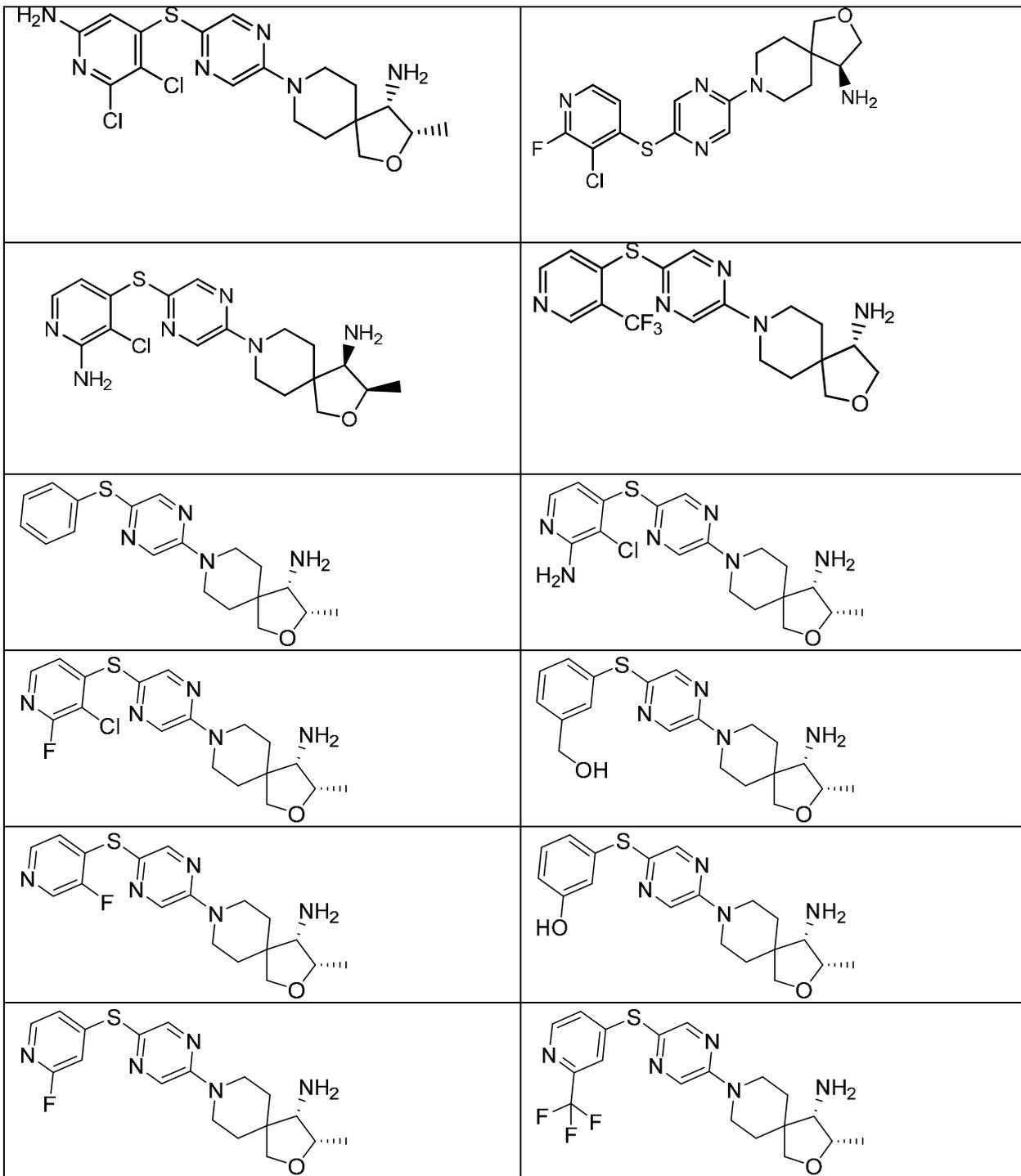


5 en que: R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₂ y ciano; R₂ es hidrógeno; R₄ se selecciona de hidrógeno, fluoro e hidroxil; R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxil, hidroximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, morfolino-metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo; R₁₀ es amino; R_{11c} se selecciona de hidrógeno, etilo, isopropilo, hidroximetilo y metilo; Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y *t*-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

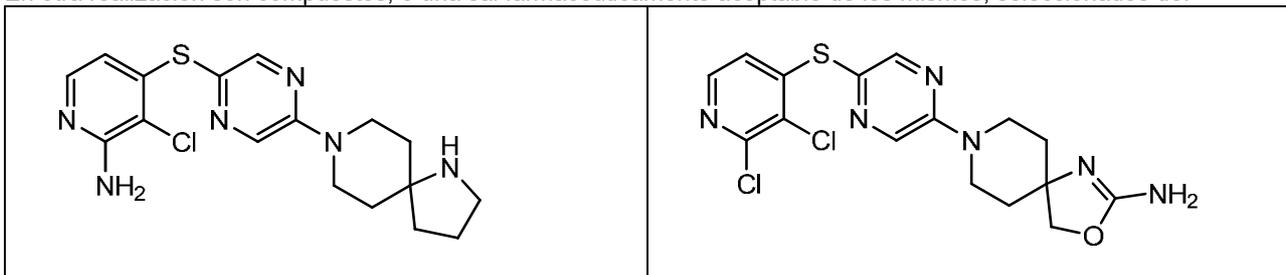
10 En una realización adicional, R₁ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metilo fluorosustituido y ciano; R₄ se selecciona de hidrógeno; R₇ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro y amino; R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, bromo, hidroxil, trifluorometilo, metilcarbonilo, hidroximetilo, cloro y fluoro; R₁₀ es amino; R_{11c} se selecciona de hidrógeno, etilo, *isopropilo*, hidroximetilo y metilo; Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y *t*-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

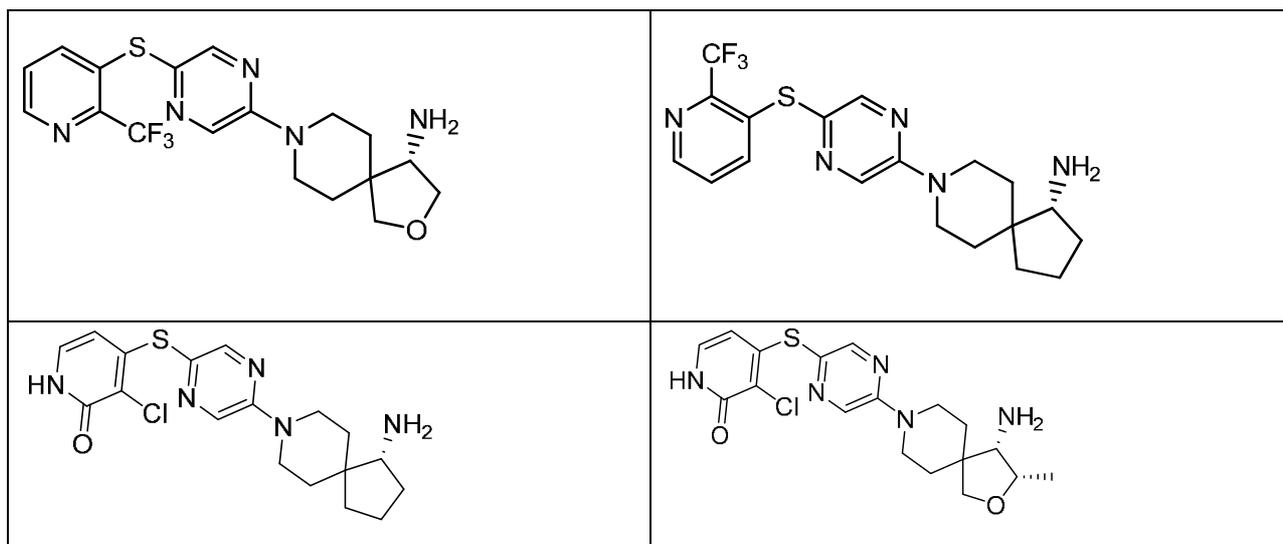
15 En una realización adicional son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



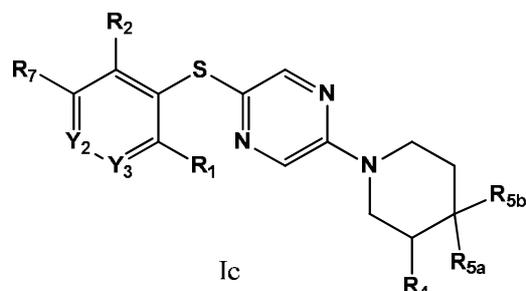


En otra realización son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:





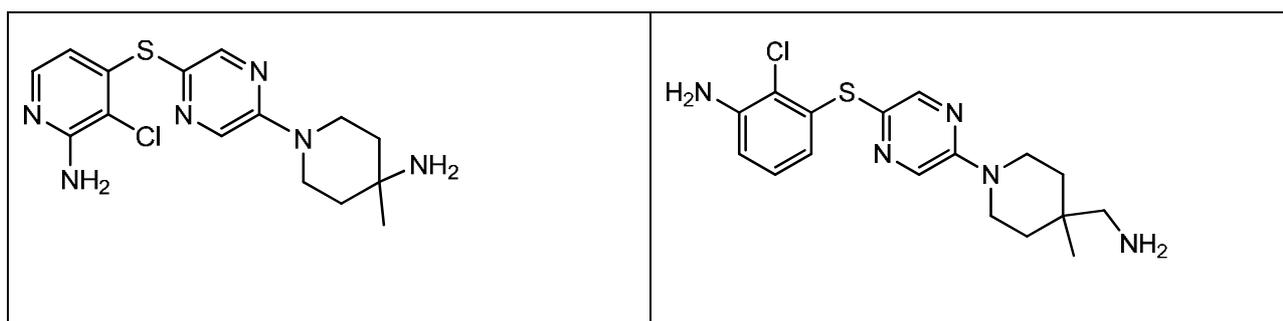
En otra realización son compuestos de fórmula Ic:

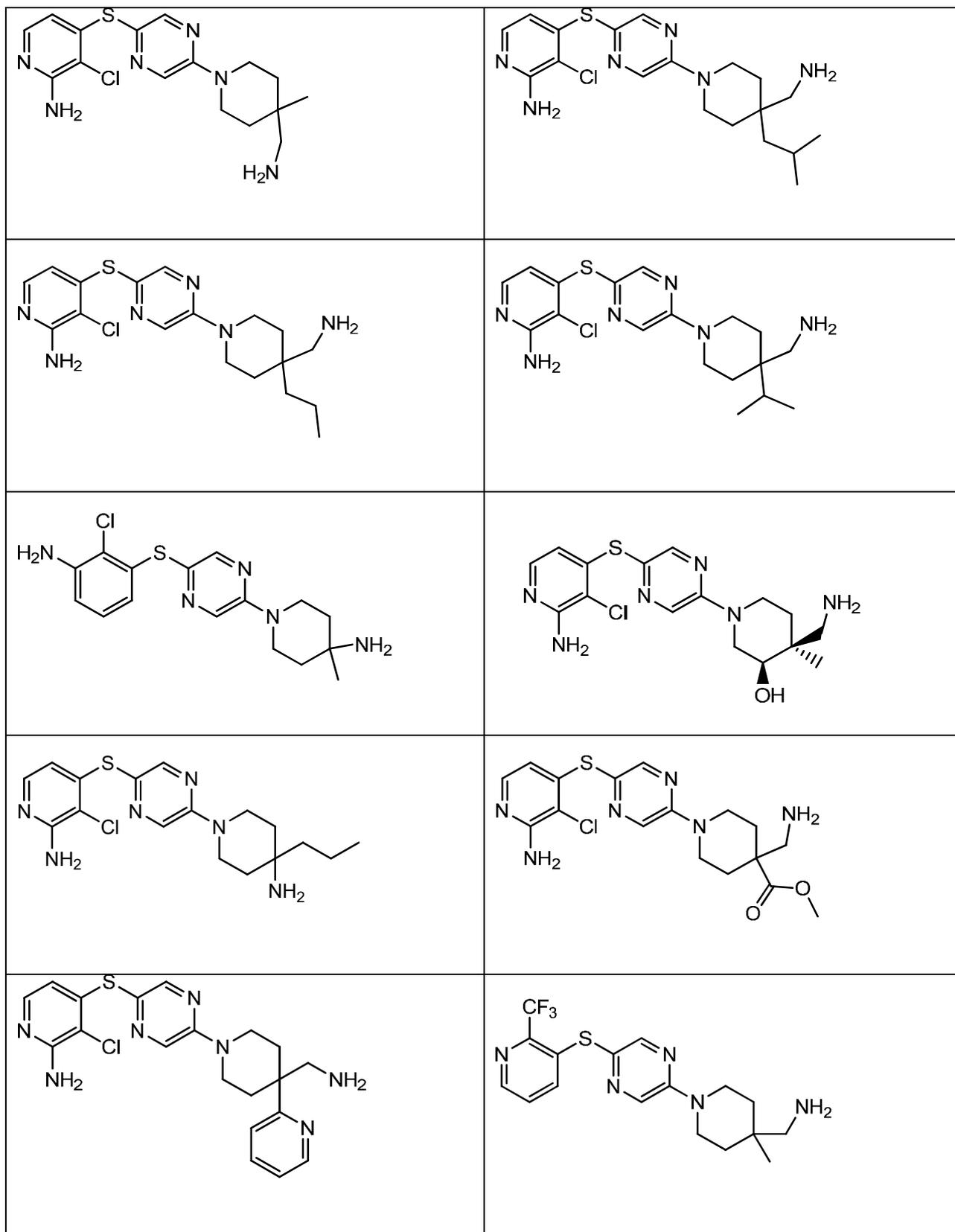


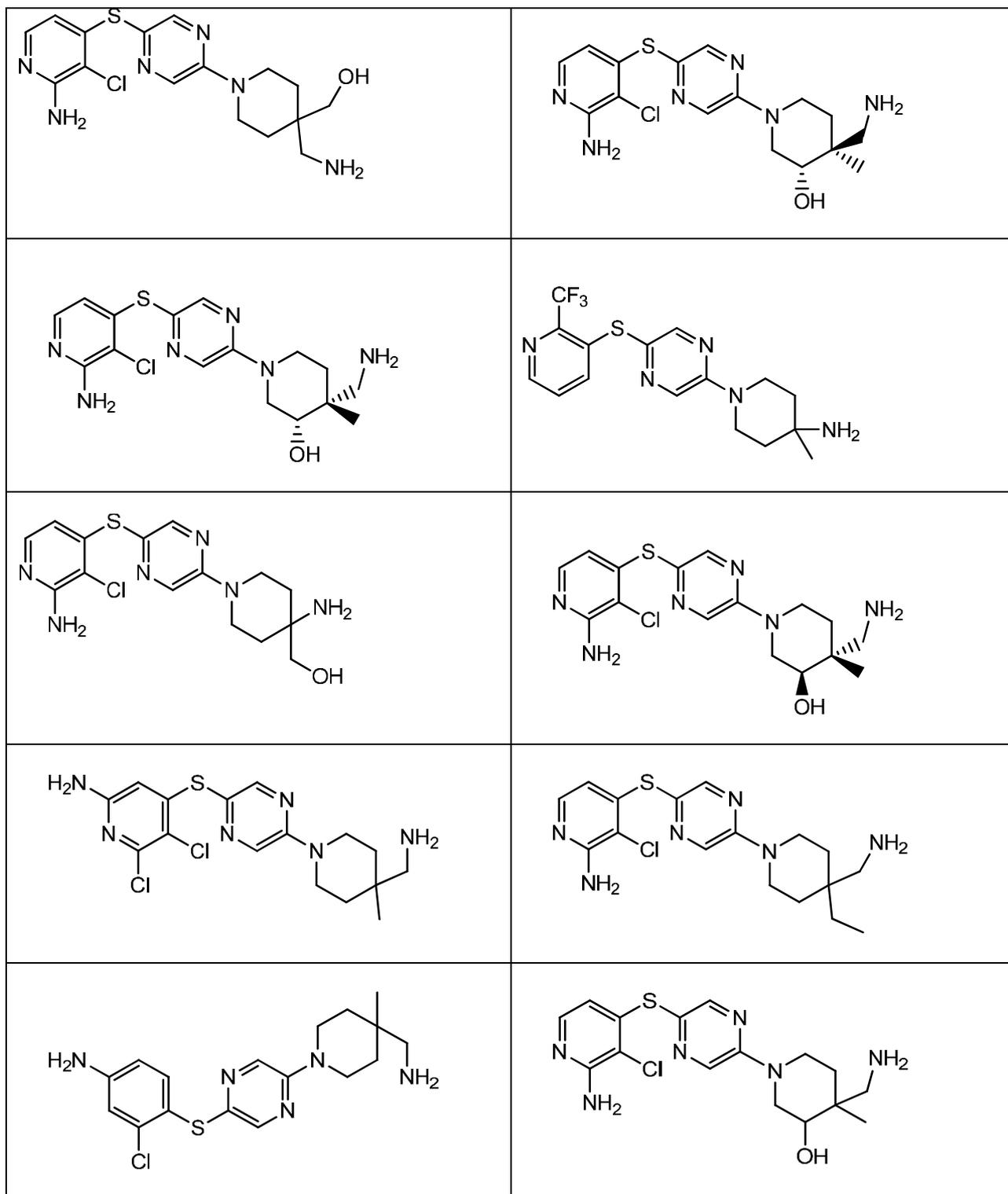
5 en que: Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno y amino; Y₃ se
 selecciona de N y CR₉; en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo,
 ciclopropilo, morfolino-metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo;
 R₂ es hidrógeno; R₄ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; R_{5a} se selecciona de amino y aminometilo; R_{5b} se
 10 selecciona de OH, amino, fluoro, alquilo C₁₋₆, metoxicarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ hidroxisustituido,
 alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos
 seleccionados de O, S y N; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido de R_{5b} está sin sustituir o
 sustituido con 1-3 átomos de flúor; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser simultáneamente OH, amino
 o fluoro; R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización adicional, Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno y amino; Y₃ se
 selecciona de N y CR₉; en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, halo e hidroxilo; R₁ se selecciona de halo, alquilo
 C₁₋₂ halosustituido y ciano; R₂ se selecciona de hidrógeno y halo; R₄ se selecciona de hidrógeno e hidroxilo; R_{5a} se
 selecciona de amino y aminometilo; R_{5b} se selecciona de OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, amino,
 aminometilo, metoxicarbonilo, piridinilo e hidroximetilo; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser OH o
 20 amino; R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:







Farmacología y utilidad

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

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

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

20 En el síndrome de Noonan (NS) y el síndrome Leopard (LS), las mutaciones de PTPN11 causan LS (múltiples lentigos, anomalías en la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento, sordera sensorineural) y NS (anomalías congénitas incluyendo defectos cardíacos, anomalías craneofaciales y baja estatura). Ambos trastornos son parte de una familia de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones en la línea germinal en componentes de la ruta de cinasa de proteína activada por mitógenos RAS/RAF/MEK/ERK, necesaria para el crecimiento y diferenciación normales de las células. La regulación aberrante de esta ruta tiene efectos importantes, particularmente en el desarrollo cardíaco, provocando diversas anomalías, incluyendo defectos valvuloseptales y/o cardiomiopatía hipertrófica (HCM). Las perturbaciones de la ruta de señalización de MAPK se han establecido como centrales para estos trastornos y varios genes candidatos a lo largo de esta ruta se han identificado en seres humanos, incluyendo mutaciones en KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 y CBL. El gen más habitualmente mutado en NS y LS es PTPN11. Las mutaciones de la línea germinal en PTPN11 (SHP2) se encuentran en ~50 % de los casos con NS y casi todos los pacientes con LS que comparten determinadas características con NS. Para NS, las sustituciones Y62D e Y63C en la proteína son en gran medida invariables y están entre las mutaciones más habituales. Estas dos mutaciones afectan a la conformación catalíticamente inactiva de SHP2 sin perturbar la unión de la fosfatasa a sus compañeros de señalización fosforilados.

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

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

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

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

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

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

65 En el cáncer pulmonar, NSCLC actualmente es una causa principal de mortalidad relacionada con cáncer, representando aproximadamente un 85 % de los cánceres pulmonares (predominantemente adenocarcinomas y carcinomas

escamocelulares). Aunque la quimioterapia citotóxica sigue siendo una parte importante del tratamiento, los tratamientos dirigidos basados en alteraciones genéticas tales como EGFR y ALK en el tumor tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento dirigido.

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

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

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

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

25 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de SHP2. La invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de la invención y preparaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de trastornos mediados por SHP2, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el sumario de la invención.

30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en el que dichos trastornos mediados por SHP2 son cánceres seleccionados de, aunque sin limitación: JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer pulmonar; cáncer de colon; cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello.

35 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad aberrante de SHP2. Por tanto, como aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: NS; LS; JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; cáncer esofágico; cáncer de mama; cáncer pulmonar; cáncer de colon; cáncer gástrico; cáncer de cabeza y cuello.

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

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

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho compuesto se administra por vía parenteral.

55 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

60 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho compuesto se administra de forma sistémica.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho paciente es un mamífero.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho paciente es un primate.

5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente para su uso, en el que dicho pacientes es un ser humano.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por SHP2, comprendiendo dicho tratamiento la etapa de: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterápico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el sumario de la invención.

Composiciones farmacéuticas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, granulados, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como

glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) hidratantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también contener tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como relleno en cápsulas de cubierta de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 También se contemplan que están comprendidas en el alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, soluciones, polvos, pomadas oculares y similares.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "tratamiento" pretende abarcar también profilaxis, terapia y cura.

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

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

10 La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Ejemplos incluyen Trimetrine (Dordunoo, S. K., et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., *J Pharm Sci* 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mayor biodisponibilidad preferiblemente dirigiendo la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, lo que omite el paso por el hígado, y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

15 Si bien están contemplados todos los vehículos anfífilos adecuados, los vehículos que se prefieren en la actualidad son generalmente aquellos que tienen categoría de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que pueden tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior, cuando la solución entra en contacto con una fase acuosa compleja (como la que se encuentra en el tubo gastrointestinal humano). Habitualmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos los glicéridos grasos de polietileno glicolizado y los polietilenglicoles.

20 Los vehículos anfífilos disponibles en el mercado están especialmente contemplados, e incluyen la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-mono-laurato y di-laurato, lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por varias empresas de EE. UU. y todo el mundo).

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

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

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

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

la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase, Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

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

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

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

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

35 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de modo que las cadenas de PEG se prolonguen desde la superficie interior de la bicapa lipídica al espacio interior encapsulado por el liposoma, y se prolonguen desde el exterior de la bicapa lipídica al entorno circundante.

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

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

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

65 En un aspecto de la presente divulgación, los liposomas se preparan para que tengan tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de dimensionamiento eficaz consiste en la extrusión de

una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de los poros de la membrana corresponderá a grandes rasgos a los tamaños más grandes de los liposomas producidos por extrusión a través de la membrana. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4737323 (12 de abril de 1988).

5 Las características de liberación de una formulación de la presente divulgación dependen del material de encapsulado, la concentración del fármaco encapsulado y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para que sea dependiente del pH, por ejemplo, usando un recubrimiento sensible al pH que libere solamente a un pH bajo, como en el estómago, o a un pH mayor, como en el intestino. Se puede usar un recubrimiento entérico para evitar que se produzca la liberación hasta después de pasar a través del estómago. Se pueden usar varios recubrimientos o mezclas de cianamida encapsuladas en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida de la liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante inclusión de sales o agentes formadores de poros, lo que puede aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco por difusión desde la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que aumenten la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, añadir como una fase diferente (es decir, como partículas), o se pueden codisolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser entre un 0,1 y un treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cinc e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y tensioactivos tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y glúcidos) se añaden como partículas. El intervalo debe estar entre un uno y un treinta por ciento (p/p de polímero).

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

Combinaciones farmacéuticas

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

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

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

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

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

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

50 Inhibidores de MEK - trametinib.

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

60 inhibidores del receptor de HER2: Trastuzumab (vendido con el nombre comercial Herceptin® por Genentech/Roche), neratinib (también conocido como HKI-272, (2*E*)-*N*-[4-[[3-cloro-4-[[piridin-2-il]metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida, y descrito en la publicación PCT n.º WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (vendido con el nombre comercial Tykerb® por GlaxoSmithKline); Trastuzumab emtansina (en los Estados Unidos, ado-trastuzumab emtansina, nombre comercial Kadcyla) - un conjugado de anticuerpo-fármaco que consiste en el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) unido al agente citotóxico mertansina (DM1);

anticuerpos contra CD20: Rituximab (vendido con el nombre comercial Riuxan® y MabThera® por Genentech/Roche), tositumomab (vendido con los nombres comerciales Bexxar® por GlaxoSmithKline), ofatumumab (vendido con el nombre comercial Arzerra® por GlaxoSmithKline);

5 inhibidores de tirosina cinasa: clorhidrato de Erlotinib (vendido con el nombre comercial Tarceva® por Genentech/Roche), Linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, también conocido como ABT 869, disponible en Genentech), malato de sunitinib (vendido con el nombre comercial Sutent® por Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 6780996), dasatinib (vendido con el nombre comercial Sprycel® por Bristol-Myers Squibb), armala (también conocido como pazopanib, vendido con el nombre comercial Votrient® por GlaxoSmithKline), imatinib y mesilato de imatinib (vendido con los nombres comerciales Gilvec® y Gleevec® por Novartis);

10 inhibidores de la síntesis de ADN: Capecitabina (vendido con el nombre comercial Xeloda® por Roche), clorhidrato de gemcitabina (vendido con el nombre comercial Gemzar® por Eli Lilly and Company), nelarabina ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolan-3,4-diol, vendido con los nombres comerciales Arranon® y Atriance® por GlaxoSmithKline);

15 agentes antineoplásicos: oxaliplatino (vendido con el nombre comercial Eloxatin® por Sanofi-Aventis y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4169846);

inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Gefitinib (vendido con el nombre comercial Iressa®), N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[3"S]-tetrahidro-3-furanil]oxil]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, vendido con el nombre comercial Tovok® por Boehringer Ingelheim), cetuximab (vendido con el nombre comercial Erbitux® por Bristol-Myers Squibb), panitumumab (vendido con el nombre comercial Vectibix® por Amgen);

20 inhibidores de la dimerización de HER: Pertuzumab (vendido con el nombre comercial Omnitarg®, por Genentech);

moduladores del factor estimulador de colonias de granulocitos humano (G-CSF): Filgrastim (vendido con el nombre comercial Neupogen® por Amgen);

25 inmunomoduladores: Afutuzumab (disponible en Roche®), pegfilgrastim (vendido con el nombre comercial Neulasta® por Amgen), lenalidomida (también conocido como CC-5013, vendido con el nombre comercial Revlimid®), talidomida (vendido con el nombre comercial Thalomid®);

inhibidores de CD40: Dacetuzumab (también conocido como SGN-40 o huS2C6, disponible en Seattle Genetics, Inc);

30 agonistas del receptor proapoptótico (PARA): Dulanermin (también conocido como AMG-951, disponible en Amgen/Genentech);

antagonistas de Hedgehog: 2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonil)-benzamida (también conocido como GDC-0449, y descrito en la publicación PCT n.º WO 06/028958);

35 inhibidores de PI3K: 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941 y descrito en las publicaciones PCT n.º WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT n.º WO 06/122806);

40 inhibidores de la fosfolipasa A2: Anagrelida (vendido con el nombre comercial Agrylin®);

inhibidores de BCL-2: 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-morfolinil)-1-[(feniltio)metil]propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida (también conocido como ABT-263 y descrito en la publicación PCT n.º WO 09/155386);

45 inhibidores de la cinasa cinasa de proteína activada por mitógenos (MEK): XL-518 (n.º Cas 1029872-29-4, disponible en ACC Corp.);

inhibidores de la aromatasas: Exemestano (vendido con el nombre comercial Aromasin® por Pfizer), letrozol (vendido con el nombre comercial Femara® por Novartis), anastrozol (vendido con el nombre comercial Arimidex®);

50 inhibidores de la topoisomerasa I: Irinotecán (vendido con el nombre comercial Camptosar® por Pfizer), clorhidrato de topotecán (vendido con el nombre comercial Hycamtin® por GlaxoSmithKline);

inhibidores de la topoisomerasa II: etopósido (también conocido como VP-16 y fosfato de etopósido, vendido con los nombres comerciales Toposar®, VePesid® y Etopophos®), tenipósido (también conocido como VM-26, vendido con el nombre comercial Vumon®);

55 inhibidores de mTOR: Temsirolimús (vendido con el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimús (antiguamente conocido como deferolimús, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0^{4,9}] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la publicación PCT n.º WO 03/064383), everolimús (vendido con el nombre comercial Afinitor® por Novartis);

60 inhibidores de la reabsorción de hueso osteoclastico: ácido 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil-fosfónico monohidrato (vendido con el nombre comercial Zometa® por Novartis);

conjugados de anticuerpo contra CD33 y fármaco: Gemtuzumab ozogamicina (vendido con el nombre comercial Mylotarg® por Pfizer/Wyeth);

65 conjugados de anticuerpo contra CD22 y fármaco: Inotuzumab ozogamicina (también mencionado como CMC-544 y WAY-207294, disponible en Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);

conjugados de anticuerpo contra CD20 y fármaco: Ibritumomab tiuxetán (vendido con el nombre comercial Zevalin®);

análogos de somatostatina: octreotida (también conocido como acetato de octreotida, vendido con los nombres comerciales Sandostatin® y Sandostatin LAR®);

interleucina-11 (IL-11) sintética: oprelvecina (vendido con el nombre comercial Neumega® por Pfizer/Wyeth);

eritropoyetina sintética: Darbepoetina alfa (vendido con el nombre comercial Aranesp® por Amgen);

5 inhibidores del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK): Denosumab (vendido con el nombre comercial Prolia® por Amgen);

peptidocruros miméticos de trombopoyetina: Romiplostim (vendido con el nombre comercial Nplate® por Amgen);

estimuladores del crecimiento celular: Palifermina (vendido con el nombre comercial Kepivance® por Amgen);

10 anticuerpos antirreceptor del factor insulínico de crecimiento 1 (IGF-1R): Figitumumab (también conocido como CP-751,871, disponible en ACC Corp), robatumumab (n.º CAS 934235-44-6);

anticuerpos anti-CS1: Elotuzumab (HuLuc63, n.º CAS 915296-00-3);

anticuerpos contra CD52: Alemtuzumab (vendido con el nombre comercial Campath®);

15 inhibidores de CTLA-4: Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible en Pfizer, antiguamente conocido como ticilimumab, CP-675,206), ipilimumab (anticuerpo contra CTLA-4, también conocido como MDX-010, n.º CAS 477202-00-9);

inhibidores de la histona desacetilasa (HDI): Voninostat (vendido con el nombre comercial Zolinza® por Merck);

agentes alquilantes: Temozolomida (vendido con los nombres comerciales Temodar® y Temodal® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocido como actinomicina-D y vendido con el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, vendido con el nombre comercial Alkeran®), alretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), vendido con el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendido con el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendido con el nombre comercial Treanda®), busulfán (vendido con los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®), carboplatino (vendido con el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocido como CCNU, vendido con el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido con los nombres comerciales Platino® y Platino®-AQ), clorambucilo (vendido con el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendido con los nombres comerciales Cytosan® y Neosar®), dacarbazina (también conocido como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, vendido con el nombre comercial DTIC-Dome®), alretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM) vendido con el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendido con el nombre comercial Ifex®), procarbazona (vendido con el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocido como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendido con el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendido con el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocido como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, vendido con el nombre comercial Tioplex®);

25 modificadores de la respuesta biológica: bacilo de Calmette-Guérin (vendido con los nombres comerciales theraCys® y TICE® BCG), denileucina difitox (vendido con el nombre comercial Ontak®);

35 antibióticos antitumorales: doxorubicina (vendido con los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendido con el nombre comercial lenoxane®), daunorubicina (también conocido como clorhidrato de dauorubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendido con el nombre comercial Cerubidine®), daunorubicina liposómica (liposoma de citrato de daunorubicina, vendido con el nombre comercial DaunoXome®), mitoxantrona (también conocido como DHAD, vendido con el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendido con el nombre comercial Ellence™), idarrubicina (vendido con los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomicina C (vendido con el nombre comercial Mutamycin®);

agentes antimicrotúbulos: Estramustina (vendido con el nombre comercial Emcy®);

45 inhibidores de catepsina K: Odanacetib (también conocido como MK-0822, N-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida, disponible en Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp., y ChemieTek, y descrito en la publicación PCT n.º WO 03/075836);

análogos de epotilona B: Ixabepilona (vendido con el nombre comercial Lxempra® por Bristol-Myers Squibb);

inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP): Tanespimicina (17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, también conocido como KOS-953 y 17-AAG, disponible en SIGMA, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4261989);

50 agonistas de TpoR: Eltrombopag (vendido con los nombres comerciales Promacta® y Revolade® por GlaxoSmithKline);

agentes antimitóticos: Docetaxel (vendido con el nombre comercial Taxotere® por Sanofi-Aventis);

inhibidores de corticoesteroides: aminoglutetimida (vendido con el nombre comercial Cytadren®);

antiandrogénicos: Nilutamida (vendido con los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), bicalutamida (vendido con el nombre comercial Casodex®), flutamida (vendido con el nombre comercial Fulexin™);

55 andrógenos: Fluoximesterona (vendido con el nombre comercial Halotestin®);

inhibidores del proteasoma: Bortezomib (vendido con el nombre comercial Velcade®);

inhibidores de CDK1: Alvocidib (también conocido como flovopirdol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5621002);

60 agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): Leuprolida o acetato de leuprolida (vendido con los nombres comerciales Viadure® por Bayer AG, Eligard® por Sanofi-Aventis y Lupron® por Abbott Lab);

agentes antineoplásicos de taxano: Cabazitaxel (1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-5 β ,20-epoxitax-11-eno-2 α ,4,13 α -triiil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato), larotaxel (benzoato de (2 α ,3 ξ ,4 α ,5 β ,7 α ,10 β ,13 α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[(2R,3S)-3-[[terc-butoxicarbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil]oxi)-1-hidroxi-9-oxo-5,20-epoxi-7,19-ciclotax-11-en-2-ilo);

65

- agonistas del receptor de 5HT1a: Xaliprodeno (también conocido como SR57746, 1-[2-(2-naftil)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5266573);
 vacunas de HPC: Cervarix® vendido por GlaxoSmithKline, Gardasil® vendido por Merck;
 agentes quelantes de hierro: Deferasinox (vendido con el nombre comercial Exjade® por Novartis);
 5 antimetabolitos: Claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendido con el nombre comercial leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido con el nombre comercial Aducil®), 6-tioguanina (vendido con el nombre comercial Purinethol®), pemetrexed (vendido con el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocido como arabinosilcitosina (Ara-C), vendido con el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposómica (también conocido como Ara-C liposómica, vendido con el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendido con el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendido con los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendido con el nombre comercial Fludara®),
 10 floxuridina (vendido con el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocido como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendido con el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como ametofterina, metotrexato sodio (MTX), vendido con los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), pentostatina (vendido con el nombre comercial Nipent®);
 15 bisfosfonatos: Pamidronato (vendido con el nombre comercial Aredia®), ácido zoledrónico (vendido con el nombre comercial Zometa®);
 agentes desmetilantes: 5-azacitidina (vendido con el nombre comercial Vidaza®), decitabina (vendido con el nombre comercial Dacogen®);
 alcaloides vegetales: Paclitaxel unido a proteína (vendido con el nombre comercial Abraxane®), vinblastina (también conocido como sulfato de vinblastina, vincalcucoblastina y VLB, vendido con los nombres comerciales Alkaban-AQ® y Velban®), vincristina (también conocido como sulfato de vincristina, LCR, y VCR, vendido con los nombres comerciales Oncovin® y Vincasar Pfs®), vinorelbina (vendido con el nombre comercial Navelbine®), paclitaxel (vendido con los nombres comerciales Taxol y Onxal™);
 20 retinoides: Alitretinoína (vendido con el nombre comercial Panretin®), tretinoína (ácido todo-trans retinoico, también conocido como ATRA, vendido con el nombre comercial Vesanoid®), Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido con los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® y Sotret®), bexaroteno (vendido con el nombre comercial Targretin®);
 glucocorticoesteroides: Hidrocortisona (también conocido como cortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona, y vendido con los nombres comerciales Ala-Cort®, fosfato de hidrocortisona, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® y Lanacort®), dexametazona ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona), prednisolona (vendido con los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, PEDIAPRED® y Prelone®), prednisona (vendido con los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (también conocido como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona, vendido con los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®);
 30 citocinas: interleucina-2 (también conocido como aldesleucina e IL-2, vendido con el nombre comercial Proleukin®), interleucina-11 (también conocido como oprevelcina, vendido con el nombre comercial Neumega®), alfa interferón alfa (también conocido como IFN-alfa, vendido con los nombres comerciales Intron® A y Roferon-A®);
 40 reguladores por disminución del receptor de estrógenos: Fulvestrant (vendido con el nombre comercial Faslodex®);
 antiestrogénicos: tamoxifeno (vendido con el nombre comercial Novaldex®);
 toremifeno (vendido con el nombre comercial Fareston®);
 moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno (vendido con el nombre comercial
 45 Evista®);
 agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): goserelina (vendido con el nombre comercial Zoladex®);
 progesteroas: megestrol (también conocido como acetato de megestrol, vendido con el nombre comercial Megace®);
 50 agentes citotóxicos variados: trióxido de arsénico (vendido con el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (también conocido como L-asparaginasa, L-asparaginasa de *Erwinia*, vendido con los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®).
 Un compuesto de fórmula (I) también puede usarse en combinación con los siguientes tratamientos complementarios:
 55 fármacos contra las náuseas: antagonistas del receptor de NK-1: Casopitant (vendido con los nombres comerciales Rezonix® y Zunrisa® por GlaxoSmithKline); y
 agentes citoprotectores: Amifostina (vendido con el nombre comercial Ethyl®), leucovorina (también conocido como leucovorina de calcio, factor de *citrovorum* y ácido fólico).

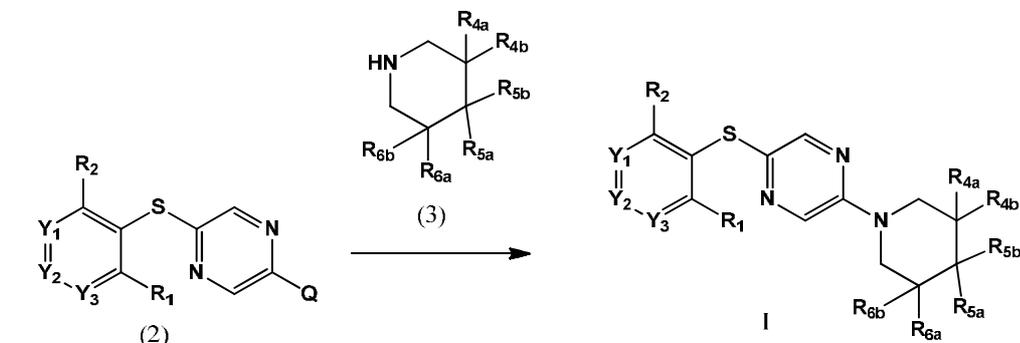
60 Procesos para preparar compuestos de la invención

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

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

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

5



en que Y₁, Y₂, Y₃, R₁, R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} y R_{6b} son como se definen por el sumario de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA o similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo DMSO, NMP o similares). La reacción avanza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C y puede tardar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas en completarse.

10

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

15

Procesos adicionales para preparar compuestos de la invención

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

20

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

25

30

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

35

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

45

50

metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido *N*-ciclohexilsulfámico, ácido *N*-metil-, *N*-etil- o *N*-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico.

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

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

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

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

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

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

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

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

- 50 (a) lo del esquema de reacción I; y
 (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
 (c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
 (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un *N*-óxido farmacéuticamente aceptable;
 55 (e) convertir opcionalmente una forma de *N*-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
 (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención de una mezcla de isómeros;
 (g) convertir opcionalmente un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
 60 (h) convertir opcionalmente un derivado profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada;

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

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

Ejemplos

10

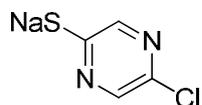
Los siguientes ejemplos e intermedios sirven para ilustrar la invención. Algunas abreviaturas usadas en los ejemplos son las siguientes: ácido acético (AcOH); acetonitrilo (MeCN); trietilamina (TEA); tetrahidrofurano (THF); acuoso (ac.); atmósfera (atm.); 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (BINAP); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); *tert*-butoxicarbonilo (Boc); 1,1-carbonildiimidazol (CDI); dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O); hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP); diclorometano (DCM); éter dietílico (Et₂O); ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA); acetato de etilo (EtOAc); etanol (EtOH); bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS); azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD); *N,N*-diisopropil-etilamina (DIEA o DIPEA); *N,N*-dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); difenilfosforil azida (DPPA); hora(s) (h); hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC); alcohol isopropílico (IPA); hidruro de litio y aluminio (LAH); cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas (CLEM); diisopropilamida de litio (LDA); metanol (MeOH); mililitro(s) (ml); minuto(s) (min); microondas (MW); bis(trimetilsilil)amida de sodio (NHMDS); *n*-butil-litio (*n*-BuLi); 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaladio (II) (PdCl₂(dppf)); tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃); diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCl₂(PPh₃)₂); temperatura ambiente (TA); fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF); cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); cromatografía en capa fina (CCF); tiempo de retención (T_r); (S)-(-)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo ((S)-ToBINAP); y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos).

20

25

Intermedio 1

5-cloropirazin-2-tiolato de sodio



30

Etapa a: Una mezcla de 2,5-dicloropirazina (5 g, 33,6 mmol), K₂CO₃ (4,64 g, 33,6 mmol) y etil-3-mercaptopropanoato (4,45 ml, 35,1 mmol) en DMF (41,7 ml) se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 5 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((5-cloropirazin-2-il)tio)propanoato de etilo (6,98 g, 28,3 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,39 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 4,18 (c, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 2,75 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H). MS *m/z* 247,1 (M+H)⁺.

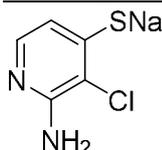
35

Etapa b: Una mezcla de 3-((5-cloropirazin-2-il)tio)propanoato de etilo (6,98 g, 28,3 mmol) y una solución de NaOEt (21 % en etanol, 11,92 g, 436,8 mmol) en THF (94 ml) se agitó durante 10 min a 0 °C y durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentró hasta ~50 % del volumen a presión reducida, se añadió Et₂O (400 ml). El precipitado resultante se recogió, se aclaró con Et₂O y se secó al vacío para dar 5-cloropirazin-2-tiolato de sodio (4,76 g, 28,2 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H). MS *m/z* 145,0/147,1 (M-Na)⁺.

40

Intermedio S-1

2-amino-3-cloropiridin-4-tiolato de sodio



50

Etapa a: A una solución de 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina (1,0 g, 3,93 mmol), XantPhos (136 mg, 0,236 mmol) y Pd(OAc)₂ (44 mg, 0,196 mmol) en dioxano (13 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (479 µl, 4,32 mmol) seguido de la adición de DIPEA (1,37 ml, 7,86 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 10 % de MeOH/DCM) para dar 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (970 mg, 3,93 mmol). EM *m/z* 247,1 (M+H)⁺.

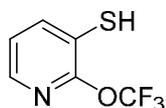
5 Etapa b: A una solución de 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (1,04 g, 4,22 mmol) en THF (14 ml) se le añadió a TA y en atmósfera de N₂ etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 1,65 ml, 4,43 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. Después de agitar vigorosamente durante 40 min a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se soncó durante 5 min. El sólido resultante formado se retiró por filtración seguido de lavado con DCM (5 ml), y se secó a presión reducida para dar 2-amino-3-cloropiridin-4-tiolato de sodio (770 mg, 4,22 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,23 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=5,56 Hz, 1 H).

10 Los siguientes intermedios de la tabla 1 se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el correspondiente yoduro de arilo o bromuro de arilo.

Tabla 1

Intermedio S-22-(trifluorometoxi)piridin-3-tiol

15



20 Etapa a: A una solución a -78 °C de 2-(trifluorometoxi)piridin-3-ol (0,75 g, 4,19 mmol) y Et₃N (1,17 ml, 8,38 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1 M en DCM, 6,28 ml, 6,28 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con solución sat. ac. de NaHCO₃ (25 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)piridin-3-ilo (1,25 g, 4,02 mmol). EM *m/z* 312,0 (M+H)⁺.

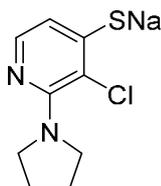
25 Etapa b: A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)piridin-3-ilo (1,25 g, 4,02 mmol), XantPhos (139 mg, 0,241 mmol) y Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,201 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (489 μl, 4,42 mmol) seguido de la adición de DIPEA (1,4 ml, 8,03 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)tio)propanoato de metilo (1,025 g, 3,64 mmol). EM *m/z* 282,1 (M+H)⁺.

30

Etapa c: A una solución de 3-((2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)tio)propanoato de metilo (1,025 g, 3,64 mmol) en THF (12 ml) se le añadió a TA y en atmósfera de N₂ etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 1,43 ml, 3,83 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 40 min a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se sonicó durante 5 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM y se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con HCl ac. 1 N y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 2-(trifluorometoxi)piridina-3-tiol en bruto (711 mg, 3,64 mmol). EM *m/z* 194,1 (M-H).

Intermedio S-3

3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-tiolato de sodio



Etapa a: Una solución de 3-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2,0 g, 7,77 mmol) y pirrolidina (1,93 ml, 23,31 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla resultante se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con Et₂O (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se secaron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 3-cloro-4-yodo-2-(pirrolidin-1-il)piridina (1,66 g, 5,38 mmol). EM *m/z* 309,0 (M+H)⁺.

Etapa b: A una solución de 3-cloro-4-yodo-2-(pirrolidin-1-il)piridina (1,66 g, 5,38 mmol), XantPhos (187 mg, 0,323 mmol) y Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,269 mmol) en dioxano (11 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (655 µl, 5,92 mmol) seguido de la adición de DIPEA (1,88 ml, 10,76 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (1,62 g, 5,38 mmol). EM *m/z* 301,2 (M+H)⁺.

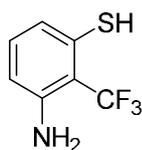
Etapa c: A una solución de 3-((3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (1,62 g, 5,38 mmol) en THF (20 ml) se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 2,39 ml, 6,39 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. Después de agitar vigorosamente durante 40 min a TA, la reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se sonicó durante 5 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 215,1 (M-H).

Los siguientes intermedios de la tabla 2 se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el correspondiente yoduro de arilo.

Tabla 2

Intermedio S-4

3-amino-2-(trifluorometil)benzenotiol

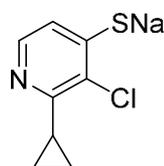


Etapa a: Una mezcla de 3-fluoro-2-(trifluorometil)anilina (2,21 g, 12,35 mmol), Cs₂CO₃ (12,08 g, 37,1 mmol) y 2-metilpropano-2-tiol (4,18 ml, 37,1 mmol) en DMF (25 ml) se agitó durante 18 h a 130 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 3-(*terc*-butiltio)-2-(trifluorometil)anilina (3,08 mg, 12,35 mmol). EM *m/z* 250,1 (M+H)⁺.

Etapa b: Una solución de 3-(*terc*-butiltio)-2-(trifluorometil)anilina (7,19 g, 31,3 mmol) en HCl conc. (308 ml) se agitó durante 2 h a 85 °C. Después de enfriarla hasta TA, se condujo una corriente de N₂ a través de la solución durante 16 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío para dar 3-amino-2-(trifluorometil)benzenotiol (7,19 g, 31,3 mmol). EM *m/z* 194,0 (M+H)⁺.

Intermedio S-5

3-cloro-2-ciclopropilpiridin-4-tiolato de sodio



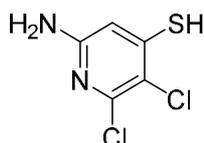
Etapa a: A una mezcla de 2,3-dicloro-4-yodopiridina (1,0 g, 3,65 mmol), XantPhos (127 mg, 0,219 mmol) y Pd(OAc)₂ (41 mg, 0,183 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (445 µl, 4,02 mmol) seguido de la adición de DIPEA (1,28 ml, 7,3 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 4,5 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (965 mg, 5,38 mmol). EM *m/z* 266,1 (M+H)⁺.

Etapa b: Una mezcla de 3-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (800 mg, 3,19 mmol), *n*-BuPAD₂ (86 mg, 0,240 mmol), Pd(OAc)₂ (36 mg, 0,160 mmol), Cs₂CO₃ (3,12 g, 9,58 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (709 mg, 4,79 mmol) en tolueno:H₂O (10:1; 13 ml) se agitó durante 4,5 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((3-cloro-2-ciclopropilpiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (380 mg, 1,398 mmol). EM *m/z* 272,1 (M+H)⁺.

Etapa c: A una solución de 3-((3-cloro-2-ciclopropilpiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (380 mg, 1,398 mmol) en THF (5 ml) se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 0,548 ml, 1,468 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. Después de agitar vigorosamente durante 30 min a TA, los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 3-cloro-2-ciclopropilpiridin-4-tiolato de sodio (290 mg, 1,398 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 186,1 (M+H)⁺.

Intermedio S-6

6-amino-2,3-dicloropiridin-4-tiol



Etapa a: A una solución a 0 °C de 5,6-dicloropiridin-2-amina (2,445 g, 15 mmol) en THF (60 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 33,0 ml, 33,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió Boc₂O (3,60 g, 16,5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se llevó hasta pH 4 usando HCl ac. 1 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3,12 g, 11,86 mmol). EM *m/z* 207,8 (M+H-*t*Bu)⁺.

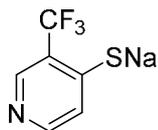
Etapa b: A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de diisopropilamina (3,25 ml, 22,80 mmol) en THF (20 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 9,12 ml, 22,80 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió (5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 11,40 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió I_2 (3,04 g, 11,97 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de calentarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. ac. y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (5,6-dicloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3,33 g, 4,792 mmol). EM m/z 332,8 (M+H-*t*Bu)⁺.

Etapa c: A una solución de (5,6-dicloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,57 mmol), XantPhos (89 mg, 0,154 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29 mg, 0,129 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (313 μl , 2,83 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,9 ml, 5,14 mmol) a TA y en atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó durante 2 h a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dicloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (668 mg, 1,752 mmol). EM m/z 325,1 (M+H-*t*Bu)⁺.

Etapa d: Una solución de 3-((6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dicloropiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (668 mg, 1,75 mmol) y TFA (1,35 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 1 h a TA. Después de este tiempo, los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 6-amino-2,3-dicloropiridin-4-tiol (342 mg, 1,75 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 194,6 (M+H)⁺.

Intermedio S-7

3-(trifluorometil)piridin-4-tiolato de sodio

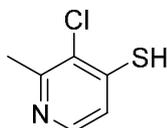


Etapa a: Una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina (535 mg, 2,95 mmol), carbonato de potasio (407 mg, 2,95 mmol) y 3-mercaptopropanoato de metilo (0,343 ml, 3,09 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con H_2O (3 x 60 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-((3-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (710 mg, 2,68 mmol) como un aceite transparente. EM m/z 266,1 (M+H)⁺.

Etapa b: A una solución de 3-((3-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (710 mg, 2,68 mmol) en THF (5,4 ml) se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 1,01 ml, 2,94 mmol) a TA y en atmósfera de N_2 . Después de agitar vigorosamente durante 1 h a TA se añadió etóxido de sodio adicional (21 % en peso en EtOH, 0,25 ml, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (3 ml). La suspensión se filtró y se secó a presión reducida para dar 3-(trifluorometil)piridin-4-tiolato de sodio (216 mg, 1,074 mmol) como un sólido castaño. EM m/z 180,1 (M+2H-Na)⁺.

Intermedio S-8

3-cloro-2-metilpiridin-4-tiolato de sodio



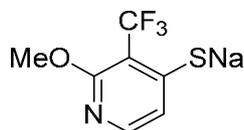
Etapa a: Una solución de 3,4-dicloro-2-metilpiridina (3,05 g, 18,83 mmol), carbonato de potasio (2,73 g, 19,77 mmol) y 3-mercaptopropanoato de metilo (2,19 ml, 19,8 mmol) en DMF (25 ml) se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (125 ml), se lavó con H_2O (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) proporcionando 3-((3-cloro-2-metilpiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (1,07 g). EM m/z 246,0 (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,27 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 3,71-3,82 (m, 3 H), 3,26 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H), 2,78 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H).

Etapa b: A una solución de 3-((3-cloro-2-metilpiridin-4-il)tio)propanoato de metilo (1,07 g, 4,35 mmol) en THF (9 ml) se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 1,8 ml, 4,82 mmol) a TA y en atmósfera de N_2 . Después de agitar vigorosamente durante 1 h, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (20 ml). El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 3-cloro-2-metilpiridin-4-tiolato de sodio como un

polvo blanco (850 mg) como un sólido blanco. EM m/z 160,0 (M+H-Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H).

Intermedio S-9

5 2-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-4-tiolato de sodio



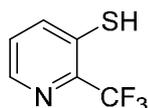
10 Etapa a: A una solución a -78 °C de diisopropilamina (0,966 ml, 6,77 mmol) en THF (20 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 4,23 ml, 6,77 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a -78 °C. Se añadió una solución de 2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (1,2 g, 6,77 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió I₂ (1,72 g, 6,77 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C y la mezcla resultante se dejó calentar hasta TA en 30 min y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 30 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en Et₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ sat. ac. (200 ml), NH₄Cl sat. ac. (200 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 4-yodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (540 mg, 1,354 mmol). EM m/z 304,0 (M+H)⁺.

20 Etapa b: A una solución de 4-yodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (540 mg, 1,354 mmol), XantPhos (63 mg, 0,108 mmol) y Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,054 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (158 µl, 1,422 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,47 ml, 2,71 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 30 min a 105 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (15 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((2-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (344 mg, 1,165 mmol). EM m/z 296,1 (M+H)⁺.

30 Etapa c: A una solución de 3-((2-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoato de metilo (340 mg, 1,151 mmol) en THF (2,3 ml) se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH, 0,52 ml, 1,382 mmol) a TA y en atmósfera de N₂. Después de agitar vigorosamente durante 30 min a TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (10 ml). La suspensión resultante se filtró y se secó a presión reducida para dar 3-cloro-2-metilpiridina-4-tiolato (850 mg, 4,31 mmol) como un sólido blanco. EM m/z 210,0 (M+H)⁺.

Intermedio S-10

35 2-(trifluorometil)piridin-3-tiol

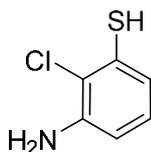


40 Etapa a: A una solución de 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 4,42 mmol), XantPhos (256 mg, 0,442 mmol), Pd₂(dba)₃ (203 mg, 0,221 mmol) en dioxano (12 ml) en atm. de nitrógeno se le añadió 2-etilhexil-3-mercaptopropanoato (1,1 ml, 4,87 mmol) a TA seguido de la adición de DIPEA (1,55 ml, 8,85 mmol). La mezcla resultante se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 110 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (1,41 g, 3,88 mmol). EM m/z 364,0 (M+H)⁺.

50 Etapa b: A una solución de 3-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (1,0 g, 2,75 mmol) en THF (8 ml) se le añadió a -78 °C y en atm. de N₂ *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF, 8,25 ml, 8,25 mmol). Después de agitar vigorosamente a -78 °C durante 20 min, la reacción se interrumpió con K₂CO₃ (2 M en H₂O, 0,5 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se vertió en un embudo de separación que contenía K₂CO₃ (2 M en H₂O, 30 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml), la fase ac. se acidificó con HCl 6 N hasta pH 4 y la suspensión turbia resultante se extrajo con CHCl₃/IPA (9/1; 3 x 20 ml) para dar 2-(trifluorometil)piridin-3-tiol (380 mg, 2,12 mmol). EM m/z 180,0 (M+H)⁺.

55 Intermedio S-11

3-amino-2-clorobenzenotiol

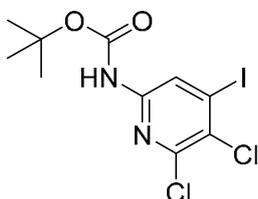


Etapa a: Una suspensión de 2-metilpropano-2-tiol (137 ml, 1216 mmol), 2-cloro-3-fluoroanilina (63,2 g, 437 mmol) y carbonato de cesio (283 g, 868 mmol) en DMF (650 ml) se agitó durante 16 h a 120 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(*tert*-butiltio)-2-cloroanilina (111,2 g, 423 mmol). EM *m/z* 216,1 (M+H)⁺.

Etapa b: Una suspensión de 3-(*tert*-butiltio)-2-cloroanilina (53 g, 246 mmol) y HCl conc. (700 ml) se agitó vigorosamente durante 8 h a 45 °C y durante 16 h a TA. Después de enfriarla hasta 0 °C, la suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con HCl conc. (100 ml) y hexano (3 x 100 ml) y se secó a presión reducida para dar sal de cloruro de hidrógeno de 3-amino-2-clorobenzenotiol (42 g, 214 mmol). EM *m/z* 159,6 (M+H)⁺.

Intermedio W-1

(5,6-dicloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



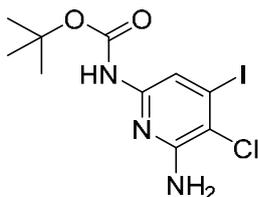
Etapa a: A una solución de 5,6-dicloropiridin-2-amina (590 mg, 3,62 mmol) en THF (16,3 ml) se le añadió LHMDs (solución 1 M en THF, 7,96 ml, 7,96 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, después se añadió una solución de Boc₂O (869 mg, 3,98 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, después se llevó hasta pH 4 añadiendo HCl 1 N. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (790 mg, 3,00 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,86 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,20 (s a, 1 H), 1,51 (s, 9 H). MS *m/z* 207,0 (M+H-56)⁺.

Etapa b: A una solución de diisopropilamina (1 ml, 7,07 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 2,83 ml, 7,07 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió una solución de (5,6-dicloropiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (930 mg, 3,53 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar durante 2 h a -78 °C, se añadió una solución de yodo (987 mg, 3,89 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ sat. ac. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (5,6-dicloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (813 mg, 2,09 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 1,52 (s, 9 H). MS *m/z* 332,9 (M+H-56)⁺.

Se sintetizó (5-cloro-6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando 5-cloro-6-fluoropiridin-2-amina como material de partida.

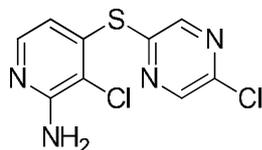
Intermedio W-2

(6-amino-5-cloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de (5-cloro-6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (144 mg, 0,38 mmol) en DMSO (1,8 ml) se le añadió NH₄OH ac. (50 % en peso, 1,18 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se

concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar (6-amino-5-cloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo. EM m/z 313,7 (M+H-*tert*Bu)⁺.

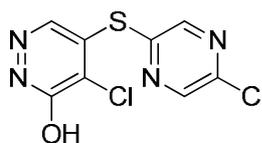
Intermedio C-15 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina

- 10 Una mezcla de 5-cloropirazino-2-tiolato de sodio (4,75 g, 28,2 mmol), 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina (7,88 g, 31,0 mmol), XantPhos (1,3 g, 2,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,03 g, 1,13 mmol) y DIPEA (9,8 ml, 56,3 mmol) en dioxano (desgasificado, 113 ml) se agitó durante 14 h a 105 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se aclaró con EtOAc (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina (4,07 g, 14,01 mmol). EM m/z 273,0 (M+H)⁺.
- 15

Los siguientes compuestos de la tabla 3 se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando la correspondiente yodo- o bromo-pirazina.

Tabla 3

20

Intermedio C-24-cloro-5-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridazin-3-ol

25

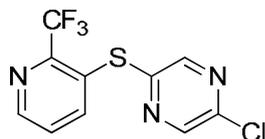
Una solución de 4,5-dicloropiridazin-3-ol (979 mg, 5,93 mmol), 5-cloropirazin-2-tiolato de sodio (500 mg, 2,97 mmol) y DIPEA (1,03 ml, 0,593 mmol) en THF (29,7 ml) se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano)

30

para dar 4-cloro-5-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridazin-3-ol (210 mg, 0,763 mmol) como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,53 (s, 1 H), 8,82 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H). MS m/z 275,0 (M+H) $^+$.

Intermedio C-3

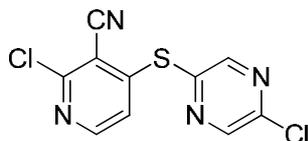
5 2-cloro-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazina



10 Una mezcla de 2-(trifluorometil)piridina-3-tiol (100 mg, 0,558 mmol), 2-bromo-5-cloro-pirazina (195 μl , 0,670 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,8 mg, 0,014 mmol), XantPhos (17,8 mg, 0,031 mmol) y DIPEA (144 mg, 1,12 mmol) en dioxano (desgasificado, 2,79 ml) se agitó durante 2,5 h a 120 $^\circ\text{C}$. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 2-cloro-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazina (252 mg, 0,864 mmol) como un aceite pardo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 8,68 (dd, $J=4,7$, 1,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=8,1$, 1,5 Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J=8,0$, 4,7 Hz, 1 H). MS m/z 292,0 (M+H) $^+$.

Intermedio C-4

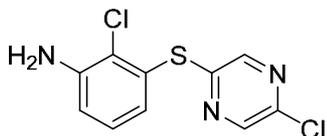
20 2-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)nicotinonitrilo



25 Una mezcla de 5-cloropirazino-2-tiolato de sodio (31,9 mg, 0,189 mmol), 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (50 mg, 0,189 mmol), XantPhos (10,9 mg, 0,019 mmol), diacetoxipaladio (2,1 mg, 0,0095 mmol) y DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol) en dioxano (desgasificado, 1 ml) se agitó durante 3 h a 100 $^\circ\text{C}$. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 2-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)nicotinonitrilo (22 mg, 0,078 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,88 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=5,5$ Hz, 1H). MS m/z 283,1 (M+H) $^+$.

Intermedio C-5

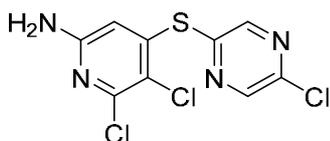
35 2-cloro-3-((5-cloropirazin-2-il)tio)anilina



40 Una mezcla de 3-amino-2-clorobencenotiol (724 mg, 3,69 mmol), 2,5-dicloropirazina (500 mg, 3,36 mmol) y carbonato de potasio (1,39 g, 10,07 mmol) en DMF/MeCN (1/1, 20 ml) se agitó durante 4 h a 85 $^\circ\text{C}$. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con MeCN (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 20 % de EtOAc/heptano) para dar 2-cloro-3-((5-cloropirazin-2-il)tio)anilina (285 mg, 1,037 mmol). EM m/z 272,1 (M+H) $^+$.

Intermedio C-6

45 5,6-dicloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina



5 Etapa a: Una mezcla de (5,6-dicloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (203 mg, 0,52 mmol), 5-cloropirazin-2-tiolato de sodio (103 mg, 0,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,026 mmol), XantPhos (30 mg, 0,052 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,04 mmol) en dioxano (desgasificado, 2,6 ml) se agitó a 110 °C durante 8 h en atmósfera de N₂. Después de enfriarla hasta TA, la reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (5,6-dicloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (136 mg, 0,33 mmol). EM *m/z* 352,9 (M+H-*terc*Bu)⁺.

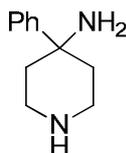
10 Etapa b: A una solución de (5,6-dicloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (135 mg, 0,33 mmol) en MeOH (1,65 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 1,65 ml, 6,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 5,6-dicloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina en bruto (113 mg, 0,33 mmol). EM *m/z* 309,0 (M+H)⁺.

15 Se sintetizó diclorhidrato de 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2,6-diamina usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando (6-amino-5-cloro-4-yodopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo como material de partida. EM *m/z* 287,9 (M+H)⁺.

Intermedio B-1

4-fenilpiperidin-4-amina

20



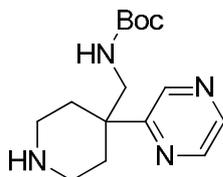
25 Etapa a: Una suspensión de *N*-(1-bencil-4-fenilpiperidin-4-il)acetamida (400 mg, 1,3 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 138 mg) en MeOH se agitó vigorosamente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-(4-fenilpiperidin-4-il)acetamida que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa b: Una suspensión de *N*-(4-fenilpiperidin-4-il)acetamida (150 mg, 0,69 mmol) y LiOH 4 N (2,1 ml, 8,40 mmol) en MeOH/dioxano (1/1, 4 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. Después de enfriarla hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y la fase ac. restante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-fenilpiperidin-4-amina como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

Intermedio B-2

((4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

35



40 Etapa a: A una suspensión de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de vaselina, 1,90 g, 47,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió a 0 °C 2-(pirazin-2-il)acetonitrilo (1,90 g, 15,90 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota en 10 min. La mezcla resultante se agitó 30 min a 0 °C. Se añadió *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina (4,7 g, 17,5 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C y durante 16 h a 90 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por trituración con hexano para dar 1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (1,60 g, 5,76 mmol).

45

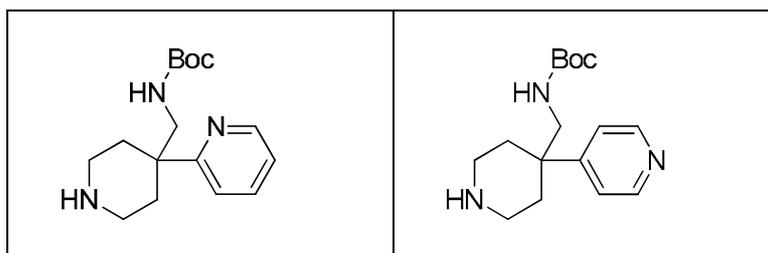
5 Etapa b: A una solución de 1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (1,50 g, 5,39 mmol) en NH_3 (7 N en MeOH, 50 ml) se le añadió níquel Raney (50 % en agua, 750 mg) a TA. La suspensión resultante se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (413,68 kPa (60 psi)) a TA hasta que se consumió el material de partida (~16 h). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con MeOH (50 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar (1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina (1,20 g, 4,25 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 319 (M+H)⁺.

10 Etapa c: Una solución de (1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanamina (1,20 g, 4,25 mmol), Et_3N (1,17 ml, 8,51 mmol) y Boc_2O (1,95 ml, 8,51 mmol) en DCM (50 ml) se agitó durante 2 h a TA. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar ((1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,30 g, 3,40 mmol). EM m/z 383 (M+H)⁺.

15 Etapa d: Una suspensión de ((1-bencil-4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,93 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 % sobre carbono, 600 mg, 50 % de humedad) en MeOH (20 ml) se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (344,73 kPa ((50 psi)) durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con MeOH (50 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida y para dar ((4-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 3,76 mmol), que se usó sin purificación adicional. EM m/z 283 (M+H)⁺.

20 Los siguientes intermedios de la tabla 4 se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando los correspondientes acetonitrilos heteroaromáticos disponibles en el mercado.

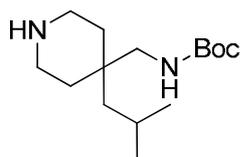
Tabla 4



25

Intermedio B-3

((4-isobutilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



30

35 Etapa a: A una solución de LHMDS (1 M en THF, 16,45 ml, 16,45 mmol) se le añadió una solución de 1-bencilpiperidin-4-carbonitrilo (1,50 g, 7,49 mmol) en THF (37,4 ml) a -78 °C. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió 1-yodo-2-metilpropano (5,60 ml, 48,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante 3 días. Se añadió NH_4Cl ac. saturado (~30 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Cada capa ac. se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-bencil-4-isobutilpiperidin-4-carbonitrilo en bruto (2,54 g) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. EM m/z 257,3 (M+H)⁺.

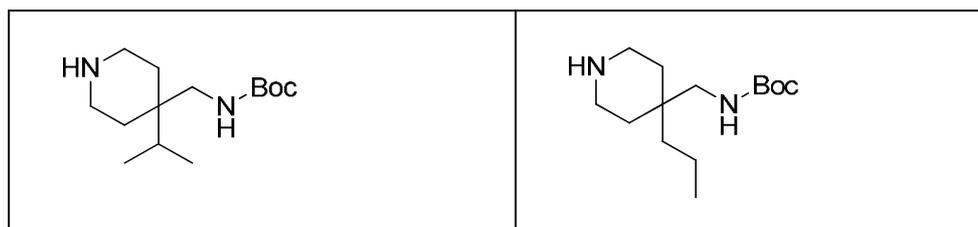
40 Etapa b: Una solución de 1-bencil-4-isobutilpiperidin-4-carbonitrilo en bruto (2,48 g), Boc_2O (6,33 g, 29,0 mmol) y cloruro de níquel(II) hidrato (1,15 g, 4,84 mmol) en MeOH (38,7 ml) se agitó durante 15 min a TA. Se añadió borohidruro de sodio (2,56 g, 67,7 mmol) a 0 °C en porciones y la agitación se continuó durante 18 h a TA. Se añadió borohidruro de sodio adicional (2,56 g, 67,7 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 35 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en DCM (100 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar ((1-bencil-4-isobutilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (482 mg, 1,34 mmol) como un aceite incoloro. EM m/z 361,4 (M+H)⁺.

45

Etapa c: Una suspensión de ((1-bencil-4-isobutilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (482 mg, 1,34 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 142 mg) en MeOH (6,7 ml) se agitó vigorosamente durante 18 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con MeOH y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar ((4-isobutilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (338 mg, 1,25 mmol) que se usó directamente sin purificación adicional. EM m/z 271,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el correspondiente yodoalcano.

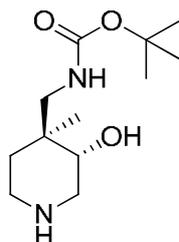
10 Tabla 5



Intermedio B-4

trans-((3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo racémico

15



Etapa a: A una solución de hidruro de litio (0,118 g, 14,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cianohidrina de acetona (1,4 ml, 14,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución de este sólido en THF (60 ml) se le añadió 3-bencil-6-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (2,0 g, 9,85 mmol) gota a gota a TA. La solución se calentó durante 14 h a reflujo. Después de enfriar hasta TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 20 % de EtOAc/heptano) para obtener *trans*-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo racémico (0,70 g, 3,0 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36-7,22 (m, 5 H), 5,25 (d, *J*=6,0 Hz, 1 H), 3,70-3,67 (m, 1 H), 3,49 (dd, *J*=13,2, 10,4 Hz, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 1,88-1,74 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H). MS m/z 231,2 (M+H)⁺.

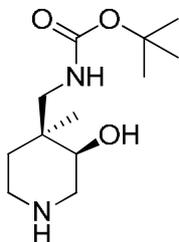
Etapa b: Una suspensión de *trans*-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo racémico (1,3 g, 5,6 mmol) y níquel Raney (50 % en agua, 600 mg) en amoniaco (7 N en EtOH; 80 ml) se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (globo) durante 6 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite en atmósfera de N₂ y se lavó con MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar *trans*-4-(aminometil)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ol (1,6 g, 4,79 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 235,2 (M+H)⁺.

Etapa c: Una solución de *trans*-4-(aminometil)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ol (1,6 g, 4,79 mmol), Boc₂O (2,84 ml, 12,4 mmol) y NaHCO₃ (0,935 g, 11,1 mmol) en CHCl₃ (70 ml) se agitó durante 14 h a TA. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua enfriada en hielo y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 5 % de MeOH/DCM) para dar *trans*-(1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo racémico (1,1 g, 3,3 mmol). EM m/z 335,3 (M+H)⁺.

Etapa d: Una suspensión de *trans*-((1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo racémico (1,1 g, 3,3 mmol) y Pd(OH)₂ (20 % sobre carbón; 0,250 g) en MeOH (60 ml) se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (globo) durante 6 h a TA. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en hexano (10 ml) y éter dietílico (2 ml) para dar *trans*-((3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo racémico (0,70 g, 2,87 mmol) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3,42 (dd, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H), 3,12 (d, *J*=13,9 Hz, 1 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,82-2,68 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J*=12,5, 10,0 Hz, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,41-1,30 (m, 2 H), 0,91 (s, 3 H). MS m/z 245,1 (M+H)⁺.

Intermedio B-5*cis*-((3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico

5



10

Etapa a: Una solución de *trans*-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo racémico (2,0 g, 8,70 mmol), trifenilfosfina (3,41 g, 13,0 mmol) y DIAD (2,63 g, 13,0 mmol) en THF (30 ml) se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió ácido 4-nitrobenzoico (2,18 g, 13,0 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con MeOH para dar 4-nitrobenzoato de *cis*-1-bencil-4-ciano-4-metilpiperidin-3-ilo racémico (1,5 g, 3,96 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 380 (M+H)⁺.

15

Etapa b: Una solución de 4-nitrobenzoato de *cis*-1-bencil-4-ciano-4-metilpiperidin-3-ilo racémico (1,5 g, 3,96 mmol) y carbonato de potasio (1,07 g, 7,92 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó vigorosamente durante 10 min a 0 °C y durante 1 h a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 15 % de EtOAc/heptano) para dar *cis*-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo racémico (0,8 g, 3,5 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,26 (m, 5 H), 3,99 (d, *J*=12,4 Hz, 1 H), 3,67 (d, *J*=12,8, 1 H), 3,60-3,51 (m, 2 H), 3,11-3,07 (m, 2 H), 2,76-2,69 (m, 2 H), 2,24 (dd, *J*=12,8, 6,0 Hz, 1 H), 1,87-1,80 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H). MS *m/z* 231 (M+H)⁺.

20

25

Etapa c: Una suspensión de *cis*-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo (800 mg, 3,5 mmol) y níquel Raney (50 % en agua, 700 mg) en amoniaco (7 N en EtOH; 20 ml) se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (globo) durante 16 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite en atm. de N₂ y se aclaró con MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar *cis*-4-(aminometil)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ol racémico (700 mg, 3,0 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 235,2 (M+H)⁺.

30

Etapa d: Una solución de *cis*-4-(aminometil)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-ol (700 mg, 3,0 mmol), Boc₂O (1,1 ml, 2,99 mmol) y Et₃N (860 μl, 5,98 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua enfriada en hielo y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar *cis*-(1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico (700 mg, 2,10 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 335 (M+H)⁺.

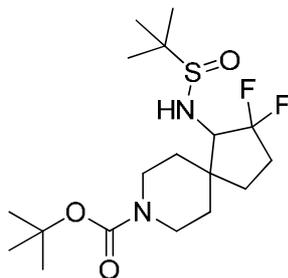
35

40

Etapa e: Una suspensión de *cis*-(1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico (700 mg, 2,1 mmol) y Pd (10 % sobre carbón; 300 mg) en MeOH (20 ml) se agitó vigorosamente en atm. de hidrógeno (globo) durante 5 h a TA. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 10 % de MeOH/DCM) para dar *cis*-((3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico (200 mg, 0,8 mmol) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,59 (dd, *J*=11,1, 7,7 Hz, 1 H), 3,15-2,99 (m, 4 H), 1,90 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,47 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (s, 3 H). MS *m/z* 245 (M+H)⁺.

45

Intermedios B-61-(1,1-dimetiletilsulfinamino)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo racémico

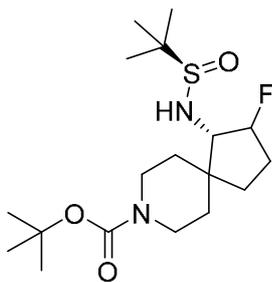


5 Etapa a: A una solución de NHMDS (1 M en THF, 8,68 ml, 8,68 mmol) se le añadió una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 7,89 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min a esta temperatura, se añadió una solución de *N*-fluorobencenosulfonamida (2,49 g, 7,89 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 3 h a -78 °C, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 2-fluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (351 mg, 1,29 mmol), EM *m/z* 272,1 (M+H)⁺, y 2,2-difluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo que coeluyó con el material de partida. Las fracciones combinadas que contenían difluorocetona se purificaron por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 5 % de MeOH/DCM) para dar 2,2-difluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (573 mg, 1,98 mmol). EM *m/z* 290,1 (M+H)⁺.

15 Etapa b: Una solución de 2,2-difluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,76 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida racémica (184 mg, 1,52 mmol) y etóxido de titanio(IV) (0,640 ml, 3,0 mmol) en THF (4 ml) se agitó durante 30 min a 90 °C. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió borohidruro de litio (33 mg, 1,5 mmol) en una porción. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 1-(1,1-dimetiletilsulfonamino)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico como un polvo blanco (190 mg, 0,48 mmol). EM *m/z* 395,2 (M+H)⁺.

Intermedios B-7

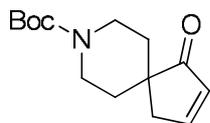
25 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-2-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



30 Una solución de 2-fluoro-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (78 mg, 0,28 mmol), etóxido de titanio(IV) (235 µl, 1,1 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (68 mg, 0,56 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió borohidruro de litio (12 mg, 0,56 mmol) en una porción. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-2-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de isómeros, 64 mg, 0,17 mmol). EM *m/z* 377,3 (M+H)⁺.

Intermedios B-8

40 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo

5
10

Etapa a: Una mezcla de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,0 g, 164 mmol), *tert*-butóxido de litio (15,77 g, 197 mmol) y alilbromuro (11,54 ml, 189 mmol) en DMF (328 ml) se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac./ H₂O (1/1, 500 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 4-alil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g, 95 mmol) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 5,53-5,76 (m, 1 H), 4,96-5,19 (m, 2 H), 3,80 (s a, 2 H), 2,97 (t, *J*=11,49 Hz, 2 H), 2,26 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H), 1,95 (dt, *J*=13,71, 3,13 Hz, 2 H), 1,38-1,58 (m, 11 H).

15

Etapa b: A una solución de 4-alil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 g, 95 mmol) en THF (300 ml) en atm. de N₂ se le añadió bromuro de vinil magnesio (1 M en THF, 118 ml, 118 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA en 1 h. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. (250 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-alil-4-(1-hidroxiailil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 5,56-5,75 (m, 1 H), 5,05-5,18 (m, 2 H), 3,80 (s a, 2 H), 2,97 (t, *J*=11,49 Hz, 2 H), 2,26 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H), 1,96 (dt, *J*=13,83, 3,06 Hz, 2 H), 1,49-1,60 (m, 2 H), 1,41-1,49 (m, 9 H).

20
25
30

Etapa c: Una mezcla de 4-alil-4-(1-hidroxiailil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,7 g, 95 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (44,3 g, 105 mmol) en DCM (380 ml) se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac./Na₂SO₃ (1/1, 300 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se suspendió en heptano (250 ml) y se sonicó durante 5 min. La suspensión blanca se filtró a través de una capa de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-acriloil-4-alilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26,5 g, 95 mmol) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 6,81 (dd, *J*=16,93, 10,36 Hz, 1 H), 6,40 (dd, *J*=16,80, 1,89 Hz, 1 H), 5,71 (dd, *J*=10,36, 2,02 Hz, 1 H), 5,46-5,66 (m, 1 H), 4,91-5,14 (m, 2 H), 3,78 (s a, 2 H), 2,96 (s a, 2 H), 2,25-2,39 (m, 2 H), 1,97-2,15 (m, 2 H), 1,37-1,57 (m, 11 H).

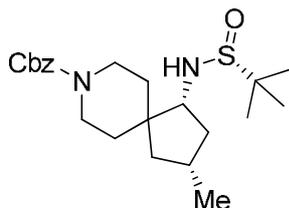
35
40

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

45

Intermedio B-9

1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfamino)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-bencilo[0183]



50

Etapa a: A una suspensión de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,2 g, 16,71 mmol) y CuI (6,37 g, 33,4 mmol) en Et₂O (100 ml) en atm. de N₂ se le añadió MeLi (1,6 M en THF, 31,3 ml, 50,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 90 min a 0 °C, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron

a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g, 15,82 mmol) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,89-4,00 (m, 1 H), 3,83 (d, *J*=13,39 Hz, 1 H), 3,11 (ddd, *J*=13,64, 10,36, 3,28 Hz, 1 H), 2,99 (ddd, *J*=13,58, 10,42, 3,54 Hz, 1 H), 2,47-2,59 (m, 1 H), 2,19-2,36 (m, 2 H), 1,74-1,97 (m, 2 H), 1,50-1,65 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,33-1,44 (m, 2 H), 1,17 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H).

Etapa b: Una mezcla de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g, 15,82 mmol) y TFA (17 ml) en DCM (80 ml) se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Una mezcla de el residuo resultante, DIPEA (13,82 ml, 79 mmol) y cloroformiato de bencilo (3,39 ml, 23,73 mmol) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g, 15,20 mmol) como un aceite amarillo claro. EM *m/z* 302,2 (M+H)⁺.

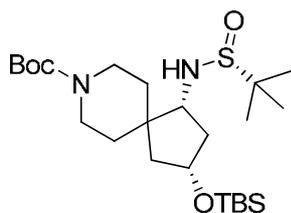
Etapa c: El 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (4,58 g, 15,20 mmol) se purificó adicionalmente por SFC quiral de la siguiente manera: columna: IA 21 x 250 mm, caudal: 70 g por minuto, fase móvil: 45 % (9/1 de EtOH/MeCN) en CO₂, detección: 220 nm de UV para dar 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-bencilo (2,02 g, 6,70 mmol) T_R: 2,0 min; y 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-bencilo (2,11 g, 7,0 mmol), T_R: 3,6 min.

Etapa d: Una solución de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-bencilo (2,02 g, 6,70 mmol), etóxido de titanio(IV) (5,62 ml, 26,8 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,625 g, 13,4 mmol) en THF (67 ml) se agitó durante 16 h a 65 °C. La mezcla se enfrió hasta -78 °C, se añadió MeOH (12 ml) seguido de borohidruro de litio (0,438 g, 20,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -78 °C a TA. Se añadió NH₄Cl saturado ac. lentamente para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 5 a un 90 % de EtOAc/heptano) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-bencilo (1,94 g, 4,77 mmol) como un sólido blanco. EM *m/z* 407,3 (M+H)⁺.

Se sintetizó 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-bencilo usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-bencilo como material de partida.

Intermedio B-10

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo[0185]



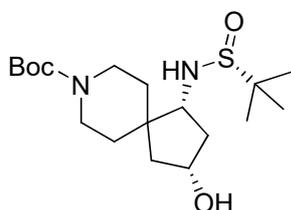
Etapa a: Una mezcla de CuCl (142 mg, 1,432 mmol), (*S*)-ToIBINAP (972 mg, 1,432 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (138 mg, 1,432 mmol) en THF (60 ml) se agitó durante 30 min a TA. Se añadió bis(pinacolato)diborano (13,34 g, 52,5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a TA. Se añadió 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 47,7 mmol) en THF (50 ml) seguido de MeOH (3,9 ml, 95 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Se añadió H₂O (150 ml) seguido de perborato de sodio (36,7 g, 239 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a TA durante 1 h. La suspensión verde resultante se filtró a través de una capa de Celite, se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac./Na₂SO₃ (1/1, 300 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en bruto. La determinación enantiomérica de esta mezcla muestra un 90 % ee (T_R(*S*): 1,59 min, T_R(*R*): 1,80 min; SFC quiral; columna: IA 4,6 x 100 mm, caudal: 70 g por minuto, fase móvil: 5-55 % de MeOH en CO₂, detección: 220 nm de UV). Una mezcla de 3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en bruto (47,7 mmol), imidazol (4,87 g, 71,6 mmol) y TBSCl (8,99 g, 59,6 mmol) en DMF (120 ml) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac./H₂O (1/1, 250 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (13,115 g, 34,2 mmol) como un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo.

5 Etapa b: Una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (8,0 g, 20,86 mmol), etóxido de titanio(IV) (17,49 ml, 83,0 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,06 g, 41,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante 16 h a 65 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (15 ml) seguido de borohidruro de litio (1,363 g, 62,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -78 °C. Se añadió NH₄Cl saturado ac. lentamente para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (5,3 g, 10,84 mmol) como un sólido blanco. EM *m/z* 489,3 (M+H)⁺ y 389,3 (M+H-Boc)⁺.

Intermedio B-11

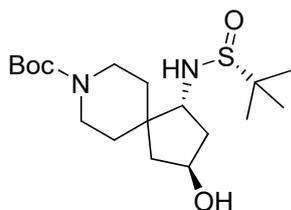
15 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo



20 Una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (3,84 g, 7,86 mmol) y TBAF (1 M en THF; 8,64 ml, 8,64 mmol) en THF (40 ml) se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 10 % de MeOH/DCM) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (2,94 g, 7,86 mmol). EM *m/z* 375,3 (M+H)⁺.

25 Intermedio B-12

1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-*tert*-butilo



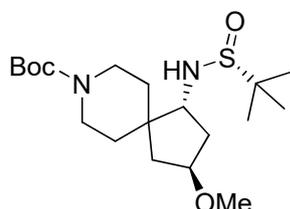
30 Etapa a: A una solución de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (3,0 g, 8,01 mmol), trifenilfosfina (4,2 g, 16,02 mmol) y ácido isoquinolin-1-carboxílico (4,16 g, 24,03 mmol) en THF (80 ml) se le añadió DIAD (3,1 ml, 16,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de una capa de Celite, se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 4 % de MeOH/DCM) para dar isoquinolin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-8-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilo (3,65 g, 6,89 mmol) como un sólido naranja. EM *m/z* 530,3 (M+H)⁺.

40 Etapa b: Una mezcla de isoquinolin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-8-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilo (3,65 g, 6,89 mmol) e hidróxido de litio (2,95 g, 68,9 mmol) en THF/H₂O (1/1, 70 ml) se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 10 % de MeOH/DCM) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-*tert*-butilo (2,35 g, 6,27 mmol) como un sólido blanco. EM *m/z* 275,2 (M+H-Boc)⁺.

Intermedio B-13

1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metoxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3S)-*tert*-butilo

5



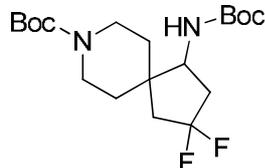
Una mezcla de 1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3S)-*tert*-butilo (500 mg, 1,335 mmol), óxido de plata(I) (340 mg, 1,468 mmol) y yodometano (0,25 ml, 4,0 mmol) en DCM (5 ml) se agitó (protegido de la luz) durante 24 h a TA y 24 h a 45 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 5 % de MeOH/DCM) para dar 1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metoxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3S)-*tert*-butilo (248 mg, 0,638 mmol). EM *m/z* 289,2 (M+H-Boc)⁺.

Se sintetizó 1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metoxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3R)-*tert*-butilo usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando 1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3R)-*tert*-butilo como material de partida.

Intermedio B-14

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

20



Etapa a: Una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (365 mg, 0,746 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 1,86 ml, 7,46 mmol) en MeOH (4 ml) se agitó durante 1 h a 40 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol en bruto como un sólido blanco. EM *m/z* 171,1 (M+H)⁺.

Etapa b: Una mezcla de 4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol en bruto, DIPEA (2,6 ml, 14,92 mmol) y Boc₂O (407 mg, 1,865 mmol) en THF (15 ml) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con Et₂O (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 80 % de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,742 mmol). EM *m/z* 271,3 (M+H-Boc)⁺.

Etapa c: Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,742 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (472 mg, 1,113 mmol) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 5 a un 75 % de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,366 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,57 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 3,89-4,08 (m, 2 H), 2,77-2,93 (m, 2 H), 2,71 (dd, *J*=18,95, 8,08 Hz, 1 H), 2,50 (d, *J*=18,19 Hz, 1 H), 2,07-2,24 (m, 2 H), 1,76 (td, *J*=12,82, 4,67 Hz, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H), 1,42-1,53 (m, 18 H), 1,25-1,38 (m, 1 H).

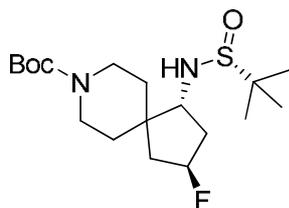
Etapa d: Una mezcla de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,258 mmol) y DeoxoFluor (190 μl, 1,031 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 48 h a 50 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac./hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se

purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,133 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,55 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H), 3,78-4,02 (m, 3 H), 2,64-2,86 (m, 2 H), 2,38-2,59 (m, 1 H), 2,10-2,32 (m, 1 H), 1,79-2,10 (m, 2 H), 1,58 (qd, $J=12,72, 3,79$ Hz, 1 H), 1,27-1,52 (m, 21 H).

Se sintetizó 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo quiralmente puro como material de partida.

Intermedio B-15

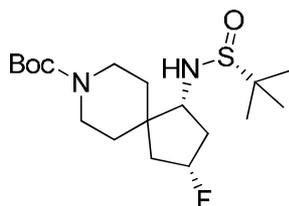
1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-*tert*-butilo



Una mezcla de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo (400 mg, 1,068 mmol) y DAST (1 M en DCM, 1,87 ml, 1,87 mmol) en DCM (8,5 ml) se agitó durante 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (5 ml). Después de agitar durante 10 min a 0 °C, las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-*tert*-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 277,2 (M+H-Boc) $^+$.

Intermedio B-16

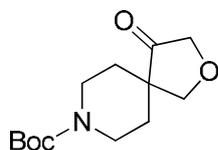
1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo



Una mezcla de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-*tert*-butilo (200 mg, 0,534 mmol) y DAST (1 M en DCM, 934 μl , 0,934 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (5 ml). Después de agitar durante 10 min a TA, las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-*tert*-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 277,2 (M+H-Boc) $^+$.

Intermedio B-17

4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



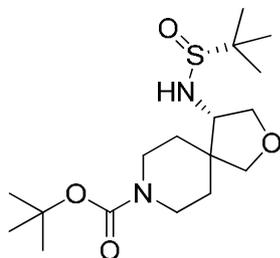
5 Siguiendo los procedimientos de Dirat et al., documento WO2004/078750, 16 de septiembre de 2004, se preparó 4-hidroxi-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo a partir de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo en cuatro etapas. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,13 (dd, *J*=10,1, 4,6 Hz, 1 H), 4,03 (dd, *J*=4,6, 2,0 Hz, 1 H), 3,78-3,71 (m, 2 H), 3,69 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,58 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H). MS *m/z* 258,1 (M-H)⁺.

10 Una solución de 4-hidroxi-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (544 mg, 2,11 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,39 g, 3,17 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ saturado ac./Na₂S₂O₃ (1/1, 10 ml), la fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (470 mg, 1,84 mmol) como un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,08 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,88 (dt, *J*=13,7, 4,9 Hz, 2 H), 3,12 (ddd, *J*=13,6, 9,8, 3,6 Hz, 2 H), 1,75 (ddd, *J*=13,9, 9,7, 4,2 Hz, 2 H), 1,58-1,51 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H). MS *m/z* 256,2 (M+H)⁺.

15

Intermedio B-18

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

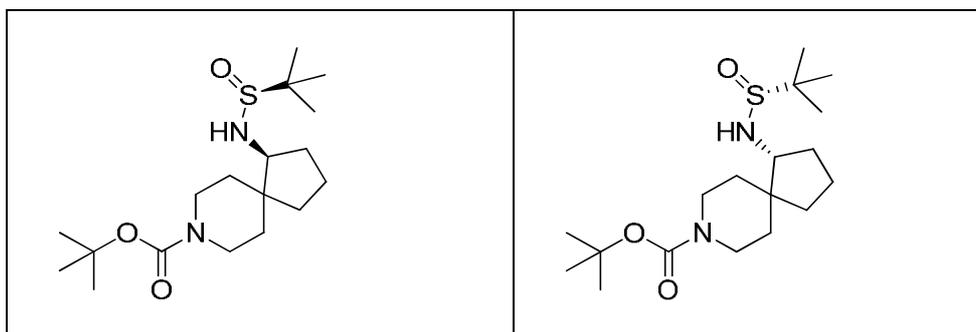


20 Una solución de 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,86 mmol), etóxido de titanio(IV) (725 µl, 3,45 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfenamida (209 mg, 1,72 mmol) en THF (4 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió borohidruro de litio (23 mg, 1,06 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfenamino)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (170 mg, 0,47 mmol). EM *m/z* 361,1 (M+H)⁺.

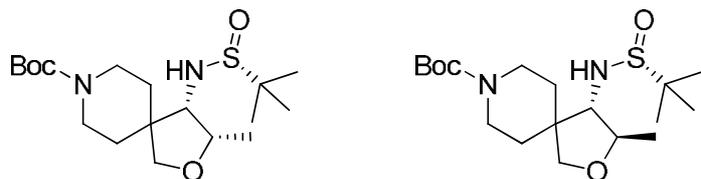
25

30 Los siguientes compuestos de la tabla 6 se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando la correspondiente cetona y sulfonamida.

Tabla 6

**Intermedio B-19 y B-20**

35 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfenamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo y 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfenamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo



- 5 Etapa a: A una solución de 4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,47 g, 9,67 mmol) en THF (24 ml) se le añadió LHMDMS (1 M en THF, 9,67 ml, 9,67 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a esta temperatura, se añadió yodometano (0,605 ml, 9,67 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 sat. ac. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 20 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (318 mg, 1,18 mmol). EM m/z 270,2 (M+H)⁺.
- 10 Etapa b: Una solución de 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (318 mg, 1,18 mmol), etóxido de titanio(IV) (990 μl , 4,72 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (286 mg, 2,361 mmol) en THF (4 ml) se agitó durante 90 min a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de enfriar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió borohidruro de litio (65,3 mg, 3,00 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Se añadió NH_4Cl saturado ac. lentamente para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (25 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. ac. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (4*S*)-*tert*-butilo (88 mg, 0,235 mmol). EM m/z 375,2 (M+H)⁺.
- 20 Etapa c: Los diastereoisómeros se separaron por SFC quiral. Columna: LUXC4 30 x 250 mm, caudal: 80 g por minuto, fase móvil: 20 % de MeOH en CO_2 , detección: 210 nm para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo $T_R = 4,0$ min; y 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo $T_R = 4,55$ min.
- 25 Preparación alternativa de 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo:
- 30 Etapa a: A una solución a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ de diisopropilamina (23,4 ml, 166 mmol) en THF (220 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 64,1 ml, 160 mmol). Después de agitar durante 30 min a esta temperatura, se añadió gota a gota 4-etil-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (27,5 g, 107 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió (*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (20,47 ml, 102 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 1 h a TA. La reacción se diluyó con NaHCO_3 sat. ac./ H_2O (1:4, 125 ml), se añadió EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 346,4 (M+H-Boc)⁺.
- 35 Etapa b: A una solución de 4-etil 4-((2*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo en bruto (95 g, 214 mmol) en THF (600 ml) se le añadió en porciones borohidruro de litio (7,0 g, 321 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de enfriar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió NaHCO_3 sat. ac./ H_2O (1/2, 150 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que no se observó evolución gaseosa. Se añadió EtOAc (100 ml), la mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-((2*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g, 161 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 Etapa c: Una solución de 4-((2*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,8 g, 161 mmol) y TBAF (1 M en THF, 242 ml, 242 mmol) en THF (500 ml) se agitó durante 2 h a TA. Se añadió NaHCO_3 saturado ac./ H_2O (1:2, 150 ml), las fases se separaron y la fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 20 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 4-((2*S*)-1,2-dihidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (39,25 g, 136 mmol) como un aceite incoloro semisólido.
- 50 Etapa d: A una suspensión a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de NaH (10,60 g, 424 mmol) en THF (600 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-((2*S*)-1,2-dihidroxi)propil)-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,06 g, 121 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (23,1 g, 121 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió NH_4Cl saturado ac. (~5 ml) lentamente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se agitó vigorosamente hasta que no se observó evolución

gaseosa. En este punto, se añadió NH₄Cl sat. ac. (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*)-*tert*-butilo (32,19 g, 119 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 171,1 (M-Boc):

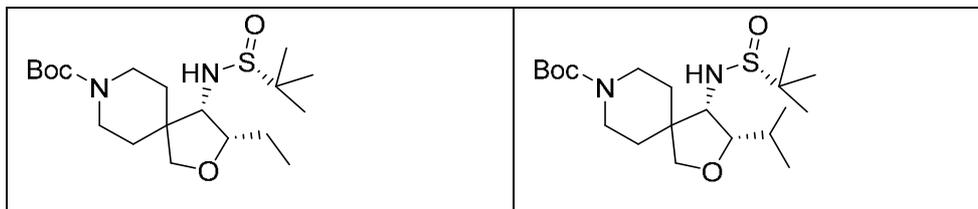
5 Etapa e: Una solución de 4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*)-*tert*-butilo (32,19 g, 119 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (67,4 g, 154 mmol) en DCM (300 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se calentó hasta TA y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*)-*tert*-butilo (27,68 g, 92 mmol) como aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,09 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 3,66-3,86 (m, 4 H), 3,03 (ddd, *J*=13,77, 9,73, 3,79 Hz, 1 H), 2,90 (ddd, *J*=13,64, 10,23, 3,41 Hz, 1 H), 1,68 (ddd, *J*=13,83, 9,92, 4,29 Hz, 1 H), 1,41-1,59 (m, 2 H), 1,30-1,40 (m, 10 H), 1,20-1,25 (m, 3 H).

15 Etapa f: Una solución de 3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*)-*tert*-butilo (22,52 g mg, 84 mmol), etóxido de titanio(IV) (70,1 ml, 334 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (21 g, 173 mmol) en THF (300 ml) se agitó durante 21 h a 90 °C. Después de enfriarla hasta -4 °C, se añadió MeOH (30 ml), seguido de adición gota a gota (manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 2 °C) de borohidruro de litio (1,82 g, 84 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -4 °C. Se añadió lentamente NH₄Cl saturado ac. para inactivar el exceso de borohidruro (semisólido) seguido de la adición de EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min a TA y después se filtró a través de una capa de Celite seguido de lavado con EtOAc (500 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo como una mezcla diastereoisomérica 95:5 (diastereoisómero minoritario 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo).

25 Etapa g: Los diastereoisómeros se separaron por SFC quiral. Columna: LC-4 30 x 250 mm, caudal: 100 g por minuto, fase móvil: 30 % de MeOH en CO₂, detección: 225 nm, T_R: 0,95 min (diastereoisómero minoritario T_R: 0,55 min) para dar 4-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (19 g, 50,68 mmol). EM *m/z* 375,2. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,24-4,16 (m, 1 H), 4,03-3,94 (m, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,64 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,50-3,42 (m, 1 H), 3,32 (d, *J*=10,1 Hz, 1 H), 2,99-2,85 (m, 2 H), 1,82 (td, *J*=18,1, 15,1, 7,7 Hz, 2 H), 1,62-1,53 (m, 1 H), 1,53-1,47 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,22 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H).

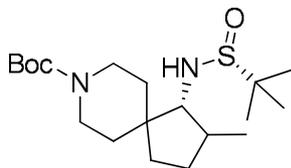
Los siguientes compuestos de la tabla 7 se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando los correspondientes yodoalcanos.

Tabla 7

**Intermedio B-21**

1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-2-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*)-*tert*-butilo

40

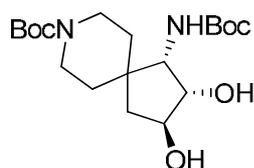


45 Etapa a: A una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 8,68 mmol) en THF (24 ml) se le añadió LHMDS (1 M en THF, 8,68 ml, 8,68 mmol) a 0-5 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 min a esta temperatura, se añadió yodometano (0,543 ml, 8,68 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc/heptano) para dar 2-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (1,3 g, 4,86 mmol). EM *m/z* 268,1. (M+H)⁺.

Etapa b: Una solución de 2-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (267 mg, 0,999 mmol), etóxido de titanio(IV) (837 μ l, 3,99 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (242 mg, 1,997 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 24 h a 85 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (12 ml) seguido de borohidruro de litio (65,3 mg, 3,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C a TA durante 16 h. Se añadió lentamente NH₄Cl saturado ac. para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 60 % de EtOAc/heptano (que contenía un 0,25 % de Et₃N)) para dar 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamino)-2-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*1R*)-*tert*-butilo (92 mg, 0,247 mmol). EM *m/z* 373,1 (M+H)⁺.

Intermedio B-22

1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*S*)-*tert*-butilo racémico



Etapa a: A una mezcla de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 7,96 mmol) y cloruro de cerio(III) heptahidrato (3,26 g, 8,75 mmol) se le añadió MeOH (60 ml) y THF (20 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h y se enfrió hasta 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (0,60 g, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se vertió en NaOH 1 N (75 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml), los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 60 % de EtOAc/heptano que contenía un 0,25 % de NEt₃) para dar 1-hidroxi-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (2,01 g, 7,93 mmol) como un aceite naranja. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 5,99-5,94 (m, 1 H), 5,89-5,83 (m, 1 H), 4,32 (s, 1 H), 3,79-3,65 (m, 2 H), 3,29-3,12 (m, 2 H), 2,36-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,15 (m, 1 H), 1,81-1,71 (m, 1 H), 1,55-1,50 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,43-1,36 (m, 1 H). MS *m/z* 276,2 (M+Na)⁺.

Etapa b: A una solución de 1-hidroxi-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo racémico (1,63 g, 6,43 mmol) en DCM (64 ml) se le añadió secuencialmente hidroperóxido de *tert*-butilo (solución 5,5 M en decano, 1,4 ml, 7,72 mmol) y acetilacetato de vanadilo (156 mg, 0,643 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C y durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en Na₂SO₃ sat. ac. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 10 a un 60 % de EtOAc/heptano que contenía un 0,25 % de NEt₃) para dar 2-hidroxi-6-oxaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (1*R*,2*R*,5*S*)-*tert*-butilo racémico (805 mg, diastereoisómero único). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,92-3,78 (m, 3 H), 3,65 (t, *J*=2,27 Hz, 1 H), 3,56 (t, *J*=2,27 Hz, 1 H), 2,99-2,82 (m, 2 H), 2,22 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H), 1,78 (s a., 1 H), 1,70-1,58 (m, 3 H), 1,47-1,40 (m, 10 H). MS *m/z* 170,1 (M+H-Boc)⁺.

Etapa c: A una solución de 2-hidroxi-6-oxaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (1*R*,2*R*,5*S*)-*tert*-butilo racémico (805 mg, 2,99 mmol), trifetilfosfina (1,57 g, 5,98 mmol) y di-*tert*-butil-iminodicarboxilato (1,30 g, 5,98 mmol) en THF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente DIAD (1,16 ml, 5,98 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, se agitó a TA durante 10 min y después se calentó hasta 40 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se vertió en NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc que contenía un 0,25 % de NEt₃/heptano que contenía un 0,25 % de NEt₃) para dar 2-((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-oxaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-*tert*-butilo racémico (480 mg; diastereoisómero único). EM *m/z* 491,3 (M+Na)⁺.

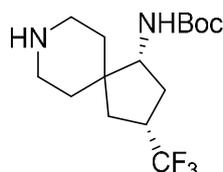
Etapa d: A una solución de 2-((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-oxaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-*tert*-butilo racémico (346 mg) en CHCl₃ (4 ml) se le añadió HOAc (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA, se concentró a presión reducida para dar (3*aS*,6*S*,6*aS*)-*N,N'*-bis-(*tert*-butilcarbonil)-6-hidroxitetrahidroespiro[ciclopenta[d]oxazol-4,4'-piperidin]-2(5H)-ona racémica en bruto (295 mg; diastereoisómero único) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,74 (dd, *J*=7,45, 1,39 Hz, 1 H), 4,48 (s a, 1 H), 4,42 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H), 4,04 (s a, 2 H), 2,78 (s a, 2 H), 2,03-1,99 (m, 2 H), 1,93-1,79 (m, 3 H), 1,66-1,58 (m, 1 H), 1,56 (s, 9 H), 1,46 (s, 9 H). MS *m/z* 435,2 (M+Na)⁺.

Etapa e: A una solución de (3*aS*,6*S*,6*aS*)-*N,N'*-bis-(*tert*-butilcarbonil)-6-hidroxitetrahidroespiro[ciclopenta[d]oxazol-4,4'-piperidin]-2(5H)-ona racémica en bruto (125 mg) en MeOH (1,5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (20 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y NH₄Cl sat. ac./agua (1:1, 10 ml). La capa

ac. separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por SFC (Princetonone 2-EP 20 x 150 mm 5 um, CO₂/MeOH 80 g/min 120 bar) para dar 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*S*)-*terc*-butilo racémico (44 mg, diastereoisómero único) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 5,02 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 4,17-4,10 (m, 1 H), 4,04 (s a., 1 H), 3,96 (s a., 3 H), 2,83 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H), 2,22-2,10 (m, 1 H), 1,98 (s a., 2 H), 1,76 (td, *J*=12,88, 4,55 Hz, 1 H), 1,64-1,52 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H). MS *m/z* 409,3 (M+Na)⁺.

Intermedios B-23

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



Etapa a: A una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de bencilo (3,05 g, 10,7 mmol) en THF (40 ml) se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (2 M en THF, 6,41 ml) y TBAF (1 M en THF, 0,214 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con HCl ac. 2 M (10 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se diluyó adicionalmente con NH₄Cl sat. ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (2,22 g, 6,25 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,45-7,31 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 3,84 (dd, *J*=8,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,30 (ddd, *J*=13,5, 9,5, 3,4 Hz, 1 H), 3,21 (ddd, *J*=13,5, 9,8, 3,6 Hz, 1 H), 3,03-2,87 (m, 1 H), 2,66 (ddd, *J*=18,8, 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 2,46 (dd, *J*=18,9, 10,7 Hz, 1 H), 2,38-2,25 (m, 1 H), 1,97-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,54 (m, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm -72,08 (d, *J*=8,0 Hz). ¹³C RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 215,93, 155,18, 136,67, 128,53, 128,07, 127,93, 125,74 (c, *J*=263 Hz), 67,24, 47,96, 40,35, 39,86, 37,30, 32,77 (c, *J*=29 Hz), 33,77 (c, *J*=3 Hz), 31,89, 31,10.

Etapa b: Una mezcla de 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,22 g, 6,25 mmol), (*R*)-*terc*-butanosulfonamida (1,514 g, 12,50 mmol) y tetraetoxititanio (5,70 g, 5,24 ml, 25 mmol) en THF (50 ml) se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, después se añadieron MeOH (10 ml) y borohidruro de litio (0,408 g, 18,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente en NH₄Cl sat. ac. (50 ml). La mezcla heterogénea resultante se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida proporcionando (1*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilosulfinil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo en bruto como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: *m/z* 461,3 (M+H)⁺.

Etapa c: A una solución de (1*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilosulfinil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo en bruto (2,88 g, 6,25 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 3,13 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se secó a presión reducida durante 2 h. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadieron DIPEA (5,57 ml, 31,3 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (2,05 g, 9,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl sat. ac. (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar (1*R*,3*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,90 g, 1,97 mmol) como un sólido blanco, junto con 1,47 g de una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo y (1*R*,3*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo. La mezcla se purificó adicionalmente por SFC preparativa (columna: IB 21 x 250 mm, 10 % de codisolvente IPA) para producir (1*R*,3*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,60 g, 1,32 mmol) [¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,34-7,20 (m, 5 H), 5,06 (s, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,96-3,75 (m, 3 H), 2,99 (t, *J*=11,0 Hz, 2 H), 2,65 (dq, *J*=18,3, 9,1 Hz, 1 H), 2,24 (dt, *J*=15,3, 8,3 Hz, 1 H), 1,77 (dd, *J*=13,9, 9,7 Hz, 1 H), 1,66 (dd, *J*=13,9, 8,4 Hz, 1 H), 1,60-1,41 (m, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,31-1,16 (m, 2 H)] y (1*R*,3*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,50 g, 1,09 mmol) [¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,44-7,30 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,36 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 4,24-4,01 (m, 2 H), 3,88 (c, *J*=8,7 Hz, 1 H), 2,91 (dd, *J*=29,7, 16,1 Hz, 2 H), 2,72 (ddt, *J*=14,6, 9,7, 5,0 Hz, 1 H), 2,30-2,11 (m, 2 H), 1,77-1,60 (m, 2 H), 1,46 (m, 12 H), 1,27-1,15 (m, 1 H)].

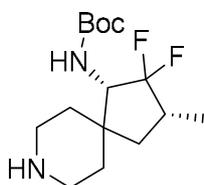
Etapa d: Una mezcla de (1*R*,3*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,90 g, 1,97 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 200 mg) en EtOH (40 ml) se hidrogenó durante 2 h en atmósfera de H₂ (globo). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min, después se filtró a través de Celite, se aclaró con EtOH. El

filtrado se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida para dar ((1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo en bruto (625 mg, 1,94 mmol) como una espuma blanca, que se usó directamente sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,54 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 3,84 (c, *J*=8,8 Hz, 1 H), 3,00 (tt, *J*=12,1, 4,0 Hz, 2 H), 2,79-2,63 (m, 3 H), 2,28 (ddd, *J*=13,5, 8,8, 6,8 Hz, 1 H), 2,19 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 1,80 (qd, *J*=14,0, 9,1 Hz, 2 H), 1,63 (qd, *J*=9,0, 3,4 Hz, 2 H), 1,47 (m, 12 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm -71,42 (d, *J*=9,6 Hz).

Se preparó ((1*R*,3*S*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (355 mg, 1,09 mmol) a partir de (1*R*,3*S*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (0,50 g, 1,09 mmol) siguiendo el procedimiento anterior. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,45 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 3,80 (c, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,15-2,96 (m, 2 H), 2,79 (t, *J*=11,9 Hz, 1 H), 2,67 (tt, *J*=13,8, 6,9 Hz, 2 H), 2,17 (dd, *J*=13,7, 9,1 Hz, 2 H), 1,73 (td, *J*=13,2, 4,3 Hz, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,54-1,31 (m, 12 H), 1,26-1,13 (m, 1 H), 0,84 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H).

Intermedio B-24

(1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo



Etapa a: A una solución a -78 °C de LiHMDS (1 M en THF, 3,7 ml, 3,7 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota (*R*)-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,0 g, 3,32 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se añadió *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida (1,15 g, 3,65 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura. Después de calentarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (*R*)-2,2-difluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,05 g, 3,32 mmol). EM *m/z* 320,2 (M+H)⁺.

Etapa b: A una solución a -78 °C de LiHMDS (1 M en THF, 3,45 ml, 3,45 mmol) en THF (15 ml) se le añadió (*R*)-2,2-difluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,0 g, 3,13 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se añadió *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida (1,086 g, 3,44 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después de calentarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar (*R*)-2,2-difluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,17 g, 3,32 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,30-7,48 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 3,75-3,99 (m, 2 H), 3,32-3,44 (m, 1 H), 3,28 (ddd, *J*=13,52, 9,47, 3,54 Hz, 1 H), 2,25-2,47 (m, 1 H), 2,17 (ddd, *J*=13,20, 7,52, 2,78 Hz, 1 H), 1,72-1,92 (m, 2 H), 1,42-1,62 (m, 2 H), 1,24 (dd, *J*=7,33, 0,76 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm -119,79 (a d, *J*=277,64 Hz, 1 F), -123,89 (d, *J*=271,90 Hz, 1 F).

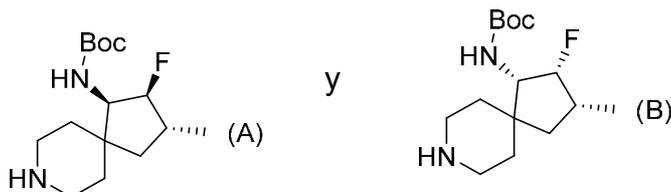
Etapa c: Una solución de (*R*)-2,2-difluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,17 g, 3,32 mmol), etóxido de titanio(IV) (2,91 ml, 13,87 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (841 mg, 6,94 mmol) en THF (35 ml) se agitó durante 4 h a 60 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (3,5 ml) seguido de borohidruro de litio (0,227 g, 10,40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C a TA. Se añadió lentamente NH₄Cl sat. ac. seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar (1*S*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,582 mmol) como un diastereoisómero único. EM *m/z* 443,3 (M+H)⁺.

Etapa d: A una solución de (1*S*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,582 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 3,95 ml, 15,82 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 45 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida. Una solución de este residuo, Boc₂O (432 mg, 1,977 mmol) y DIPEA (2,76 ml, 15,82 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar (1*S*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (645 mg, 1,471 mmol). EM *m/z* 383,3 (M+H-*t*Bu)⁺.

Etapa e: Una suspensión de Pd/C (10 % en peso, 78 mg) en MeOH (10 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (globo) durante 5 min. Se añadió (1*S*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (645 mg, 1,471 mmol) en MeOH (10 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, la capa se lavó con DCM y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar ((1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (448 mg, 1,471 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 305,3 (M+H)⁺.

Intermedio B-25

10 ((1*R*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (A) y ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (B):
 15 (mezcla de A:B = 4:1)



Etapa a: A una solución a -78 °C de LiHMDS (1 M en THF, 7,31 ml, 7,31 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota (*R*)-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,0 g, 6,64 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se añadió *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida (2,3 g, 7,30 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura. Después de calentarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de EtOAc/heptano) para dar una mezcla 4:1 de los diastereoisómeros (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (*principal*) y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (*minoritario*) (1,81 g, 5,67 mmol). La mezcla diastereoisomérica se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 320,2 (M+H)⁺.

Etapa b: Una mezcla de la mezcla 4:1 de los diastereoisómeros (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (*principal*) y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (*minoritario*) (1,95 g, 6,11 mmol), etóxido de titanio(IV) (5,12 ml, 24,42 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,48 g, 12,21 mmol) en THF (35 ml) se agitó durante 4 h a 60 °C. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió MeOH (3,5 ml) seguido de borohidruro de litio (0,399 g, 18,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C a TA. Se añadió lentamente NH₄Cl sat. ac. para inactivar el exceso de borohidruro seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 min y después se filtró a través de una capa de Celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar una mezcla 4:1 de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo y (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,05 g, 4,83 mmol). La mezcla diastereoisomérica se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 443,3 (M+H)⁺.

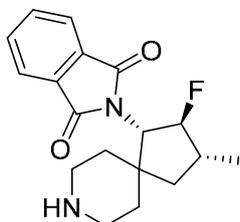
Etapa c: A una solución de una mezcla 4:1 de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo y (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,05 mg, 4,83 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 12 ml, 48,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 45 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida. Una mezcla de este residuo, Boc₂O (1,32 g, 6,04 mmol), y DIPEA (8,43 ml, 48,3 mmol) en THF (40 ml) se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar una mezcla 4:1 de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo y (1*S*,2*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,51 g, 3,59 mmol). La mezcla diastereoisomérica se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 383,3 (M+H-*t*Bu)⁺.

Etapa d: Una suspensión de Pd/C (10 % en peso, 78 mg) en MeOH (10 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (globo) durante 5 min. La mezcla 4:1 de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo y (1*S*,2*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,50 g, 3,57 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió y la suspensión resultante se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, la capa se lavó con DCM y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar una mezcla 4:1 de ((1*R*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,57 mmol).

il) carbamato de *terc*-butilo (1,07 g, 3,74 mmol). La mezcla diastereoisomérica se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 305,3 (M+H)⁺.

Intermedio B-26

5 2-((1S,2S,3R)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-1-il)isoindolin-1,3-diona



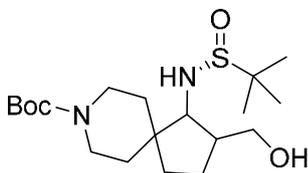
10 Etapa a: A una solución de 2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2S,3R)-bencilo (1,89 g, 5,92 mmol; contiene un 40 % de (2R,3R)-2-fluoro-3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato) en THF/MeOH (9:1 20 ml) se le añadió LiBH₄ (2 M en THF, 11,84 ml, 23,67 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. A la solución se le añadió lentamente NH₄Cl sat. ac. y la mezcla se dejó calentar hasta TA. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar 2-fluoro-1-hidroxi-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,2S,3R)-bencilo (970 mg, 3,02 mmol). EM m/z 322,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,37-7,28 (m, 5 H), 5,10 (s, 2 H), 4,47 (dt, *J*=54,4, 4,7 Hz, 1 H), 3,86 (d, *J*=12,9 Hz, 2 H), 3,65 (dd, *J*=18,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,20-3,03 (m, 2 H), 2,39-2,21 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 1 H), 1,75-1,60 (m, 2 H), 1,45 (d, *J*=13,4 Hz, 1 H), 1,29 (d, *J*=13,1 Hz, 1 H), 1,08 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H), 0,96 (dd, *J*=13,3, 8,5 Hz, 1 H).

20 Etapa b: A una solución de (1R,2S,3R)-2-fluoro-1-hidroxi-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (1,03 g, 3,20 mmol), trifetilfosfina (1,68 g, 6,41 mmol) y ftalimida (0,943 g, 6,41 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIAD (1,25 ml, 6,41 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 55 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar (1S,2S,3R)-1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (2,3 g, ~50 % puro basado en la absorción UV). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 451,2 (M+H)⁺.

30 Etapa c: Una suspensión de Pd/C (10 % en peso, 170 mg) en MeOH (15 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (globo) durante 5 min. Después, se añadió (1S,2S,3R)-1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (50 % puro basado en la absorción UV, 3,20 mmol) en MeOH (15 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, la capa se lavó con DCM y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar 2-((1S,2S,3R)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-1-il)isoindolin-1,3-diona (294 mg, 0,929 mmol). EM m/z 317,2 (M+H)⁺.

Intermedio B-27

1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



40 Etapa a: Siguiendo el procedimiento de "Suna, E. et al., (*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3715-3724), se añadieron THF (8 ml), MeOH (0,811 ml, 20 mmol) y paraformaldehído (660 mg, 22 mmol) a un recipiente de presión de paredes gruesas y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA. Después de la refrigeración hasta TA, se formó un precipitado en el fondo del recipiente. Se añadió THF adicional (1,2 ml) para ajustar la concentración del metoximetanol a una solución 2 M en THF. Se asumió rendimiento cuantitativo, basado en que el MeOH es el reactivo limitante.

50 Etapa b: Un matraz que contenía 1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (238 g, 939 mmol) se cargó con (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (171 g, 1409 mmol) en atmósfera de N₂. Se añadió etóxido de titanio(IV) (985 ml, 4,70 mol) y la mezcla entonces se calentó hasta 105 °C durante 4 h. La manta calefactora se retiró y la mezcla se transfirió en vacío, con una corriente de N₂, con EtOAc (6 l) mediante una sonda de tubos de FEP hasta un matraz de 10 l, de 4

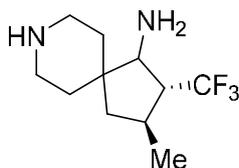
bocas equipado con un agitar suspendido mecánico y un embudo de adición de 250 ml con un adaptador de entrada de N₂ que se enfrió en un baño de agua fría. Se añadió agua (288 ml) gota a gota mediante el embudo de adición durante 30-45 min, provocando la precipitación de un gran volumen de sales de color amarillo claro. La suspensión se envejeció durante 15 minutos con el baño, retirado antes de filtrar la mezcla completa a través de Celite, lavando con EtOAc (2 x 1 l).
 5 El filtrado entonces se lavó con agua (3 x 1 l) y se concentró a presión reducida. Tras la concentración y retroadición de heptano (2 l), se retiró el agua por destilación azeótropa, que dio lugar a la precipitación de una película blanca y turbia de sales en la pared interior del matraz. La mezcla de color pardo claro se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado mediano (aclarado con EtOAc y heptano). El filtrado se concentró adicionalmente hasta que se retiró la mayoría del EtOAc, y se añadió heptano adicional (1 l). La mezcla se concentró adicionalmente a presión reducida para producir un
 10 precipitado, y se añadió heptano adicional (500 ml) para mantener la mezcla móvil. La mezcla se agitó a TA, después se enfrió con un baño de hielo antes de aislar los sólidos por filtración al vacío. El sólido se lavó tres veces con heptano enfriado en hielo. El sólido se secó a presión reducida para dar 1-((*terc*-butilsulfinil)imino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo como un sólido cremoso (408,9 g, 66,7 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 3,93 (m, 2 H), 3,05 (m, 3 H), 2,71 (dt, *J*=19,6, 7,2 Hz, 1 H), 1,96-1,71 (m, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 1,42 (m, 2 H), 1,27
 15 (s, 9 H).

Etapa c: A una solución de 1-((*terc*-butilsulfinil)imino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo (1,95 g, 5,47 mmol) en THF (27,3 ml) se le añadió lentamente LiHMDS (1 M en THF, 6,02 ml) en atmósfera de N₂ a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió metoximetanol (2 M en THF, 9,57 ml) gota a gota durante
 20 ~10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y la agitación se continuó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con NH₄Cl sat. ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) proporcionando 1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)imino)-2-(hidroximetil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (1,14 g) como un sólido blanco.
 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,90 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J*=14,1, 8,5 Hz, 2 H), 3,67 (dt, *J*=9,5, 4,5 Hz, 1 H), 3,39 (td, *J*=9,7, 4,7 Hz, 1 H), 3,16 (dt, *J*=9,0, 5,8 Hz, 1 H), 2,84 (d, *J*=60,4 Hz, 2 H), 2,08-1,85 (m, 2 H), 1,84-1,62 (m, 2 H), 1,62-1,49 (m, 1 H), 1,39 (s, 12 H), 1,13 (s, 9 H).

Etapa d: A una solución de 1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)imino)-2-(hidroximetil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (1,025 g, 2,65 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (1,2 ml) se le añadió LiBH₄ (87 mg, 3,98 mmol) en atmósfera de N₂ y a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. ac. (5 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de un 0 a un 20 % de MeOH/DCM) proporcionando 1-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(hidroximetil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (778 mg) como un
 30 sólido blanco. La RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) indicó la presencia de señal de NH de diagnóstico en la amina a 4,98 ppm (d, *J*=10,4 Hz, 1 H).

Intermedio B-28

40 (2*R*,3*S*)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



Etapa a: A una solución a -78 °C de 3-metil-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*S*)-bencilo (2,1 g, 6,97 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 8,36 ml, 8,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min
 45 a -78 °C. Se añadió clortrietilsilano (1,23 ml, 7,32 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NH₄Cl sat. ac. (125 ml) y se extrajo con heptano (3 x 125 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-((trietilsilil)oxi)-8-azaespiro[4.5]dec-1-eno-8-carboxilato de (*S*)-bencilo (2,78 g,
 50 6,69 mmol) como un aceite transparente. EM *m/z* 416,3 (M+H)⁺.

Etapa b: Una mezcla de 3-metil-1-((trietilsilil)oxi)-8-azaespiro[4.5]dec-1-eno-8-carboxilato de (*S*)-bencilo (2,14 g, 5,15 mmol), 1-trifluorometil-1,2-benciodoxol-3-(1*H*)-ona al 60 % en peso, que contiene un 40 % en peso de Celatom® FW-80 como aditivo (Togni's II, 4,07 g, 7,72 mmol) y Cu(I)SCN (63 mg, 0,515 mmol) en DMF (43 ml) se agitó durante 3 días a 50 °C. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, se filtró y la capa de filtro se lavó con Et₂O (150 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar 3-metil-1-oxo-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2*R*,3*S*)-bencilo (1,52 g,
 55 4,12 mmol) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,30-7,45 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,00

(dt, $J=13,36, 4,99$ Hz, 1 H), 3,79 (dt, $J=13,49, 4,93$ Hz, 1 H), 3,26-3,39 (m, 1 H), 3,20 (ddd, $J=13,49, 9,72, 3,64$ Hz, 1 H), 2,55-2,70 (m, 1 H), 2,42-2,55 (m, 1 H), 2,29 (dd, $J=13,30, 6,53$ Hz, 1 H), 1,81-1,92 (m, 1 H), 1,65 (ddd, $J=13,49, 9,47, 3,89$ Hz, 1 H), 1,45-1,58 (m, 1 H), 1,38 (a d, $J=12,30$ Hz, 2 H), 1,32 (d, $J=6,27$ Hz, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz) δ ppm -66,32 (a d, $J=7,76$ Hz). MS m/z 370,2 (M+H) $^+$.

5

Etapa c: Una mezcla de clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (2,896 g, 34,7 mmol), 3-metil-1-oxo-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2*R*,3*S*)-bencilo (854 mg, 2,312 mmol) y piridina (3,74 ml, 46,2 mmol) en EtOH (7,5 ml) se agitó durante 18 h a 90 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía H₂O (60 ml) y CuSO₄ sat. ac. (60 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 120 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de EtOAc/heptano) para dar una mezcla de los dos estereoisómeros *E/Z* de 1-(metoxiimino)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2*R*,3*S*)-bencilo (750 mg, 1,882 mmol) como un aceite transparente. EM m/z 399,1 (M+H) $^+$.

10

Etapa d: Una suspensión de Pd/C (10 % en peso, 68,8 mg) en MeOH (2 ml) se agitó vigorosamente a TA en atmósfera de H₂ (globo) durante 5 min. A esta suspensión se le añadió una solución de los isómeros *E/Z* de 1-(metoxiimino)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2*R*,3*S*)-bencilo (515 mg, 1,293 mmol) en MeOH (4 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con DCM (70 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar la mezcla de los isómeros *E/Z* de (2*R*,3*S*)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-ona *O*-metil oxima (351 mg, 1,275 mmol) como un aceite transparente. EM m/z 265,1 (M+H) $^+$.

15

20

Etapa e: Una solución de una mezcla de los isómeros *E/Z* de (2*R*,3*S*)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-ona *O*-metil oxima (210 mg, 0,795 mmol), Et₃N (0,886 ml, 6,36 mmol) y BnBr (0,378 ml, 3,18 mmol) en MeCN (1,5 ml) se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía H₂O (25 ml) y NH₄Cl sat. ac. (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar una mezcla de los isómeros *E/Z* de (2*R*,3*S*)-8-bencil-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-ona *O*-metil oxima (219 mg, 0,618 mmol) como un aceite transparente. EM m/z 355,2 (M+H) $^+$.

25

30

Etapa f: A una solución a 0 °C de los isómeros *E/Z* de (2*R*,3*S*)-8-bencil-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-ona *O*-metil oxima (150 mg, 0,423 mmol) en THF (1 ml) se le añadió complejo de BH₃-THF (1 M en THF, 6,35 ml, 6,35 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante 10 min, se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 24 h a esta temperatura. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con H₂O (5 ml). Después de que se detuviera la evolución gaseosa (5 min), la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA, se añadió NaOH ac. (2 M, 3 ml, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía NaOH ac. (1 M, 20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 45-70% de acetonitrilo en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar una mezcla de los epímeros de (2*R*,3*S*)-8-bencil-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (81 mg, 0,248 mmol) como un aceite naranja. EM m/z 327,1 (M+H) $^+$.

35

40

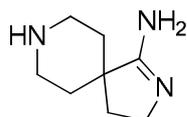
Etapa g: A una solución de los epímeros de (2*R*,3*S*)-8-bencil-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (90,6 mg, 0,278 mmol) en MeOH (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd/C (10 % en peso, 59,1 mg, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (globo) durante 26 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró sobre Celite y la capa se lavó con DCM (100 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar una mezcla de los epímeros de (2*R*,3*S*)-3-metil-2-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (68 mg, 0,276 mmol) como un aceite pardo. EM m/z 237,2 (M+H) $^+$.

45

50

Intermedio B-29

clorhidrato de 2,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-1-amina



Etapa a: A una solución de 2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,180 mmol) en DCM (3 ml) a TA se le añadió pentasulfuro de fósforo (110 mg, 0,495 mmol) seguido de hexametildisiloxano (2,26 ml, 10,6 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a TA, después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 80 % de EtOAc/heptano) dando 1-tioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,290 g, 1,07 mmol) como un

55

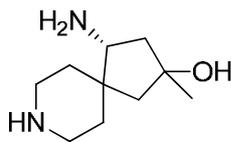
sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10,39 (s, 1 H), 3,66 (dt, $J=13,6, 4,9$ Hz, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 2,78 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H), 1,95 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H), 1,57 (dd, $J=6,6, 4,8$ Hz, 4 H), 1,39 (s, 9 H). MS m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Etapa b: A una solución de 1-tioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,370 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota yodometano (0,231 ml, 3,70 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se volvió lentamente más amarilla y produjo un precipitado amarillo claro después de agitación durante el tiempo de reacción asignado. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío dando un sólido amarillo. El sólido amarillo se recogió en MeOH (2 ml), se trató con amoniaco (solución 7 M en MeOH, 3 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 8 h hasta 100 °C. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida proporcionando un sólido que se sonicó con MeCN y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 30 % de MeOH/DCM) proporcionando 1-amino-2,8-diazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0,343 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,38 (s, 1 H), 8,81 (d, $J=25,2$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 3,55 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 2,12 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 1,74 (td, $J=12,9, 4,7$ Hz, 2 H), 1,57 (d, $J=12,7$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9 H). MS m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Etapa c: A una solución de 1-amino-2,8-diazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (86 mg, 0,339 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró en MeCN y se filtró dando 2,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-1-amina (57,7 mg, 0,254 mmol) como un sólido castaño. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 9,39-9,23 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,54 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 3,32 (d, $J=13,3$ Hz, 2 H), 3,05-2,88 (m, 2 H), 2,18 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,01 (td, $J=13,7, 4,3$ Hz, 2 H), 1,80 (d, $J=13,8$ Hz, 2 H). MS m/z 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio B-30

25 (4R)-4-amino-2-metil-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol



30 Etapa a: Una mezcla de sal diclorhidrato de (2R,4R)-4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol (623 mg, 2,56 mmol), Na_2CO_3 (1,36 g, 12,80 mmol) y cloroformiato de bencilo (1,05 g, 6,14 mmol) en H_2O (5 ml) se agitó vigorosamente durante 30 min a TA. Se añadió THF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a TA. La mezcla se diluyó con agua y DCM. La capa ac. separada se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 100 % de EtOAc/heptano) para dar 1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3R)-bencilo (940 mg, 2,14 mmol) como una espuma blanca. EM m/z 439,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 Etapa b: Una mezcla de 1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1R,3R)-bencilo (440 mg, 1,003 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (638 mg, 1,505 mmol) en DCM (6 ml) se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 sat. ac./ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1, 25 ml). La fase ac. separada se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 70 % de EtOAc/heptano) para dar 1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (R)-bencilo (415 mg, 0,951 mmol) como una espuma blanca. EM m/z 437,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 Etapa c: A una solución de MeLi (1,2 M en THF, 2,61 ml, 3,13 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota 1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (R)-bencilo (415 mg, 0,951 mmol) en THF (5 ml) a -30 hasta -40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a -30 hasta -40 °C. La mezcla se diluyó con NaHSO_4 (solución al 10 % en H_2O) y EtOAc, y se dejó calentar hasta TA en agitación vigorosa. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía NaHCO_3 sat. ac. y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (15 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una solución del residuo resultante (313 mg), Na_2CO_3 (498 mg, 4,70 mmol) y cloroformiato de bencilo (295 mg, 1,729 mmol) en agua (10 ml) y THF (1 ml) se agitó vigorosamente durante 3 días a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase ac. separada se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar dos diastereoisómeros: diastereoisómero A (112 mg, 0,25 mmol) como un semisólido incoloro, EM m/z 453,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, y diastereoisómero B (45 mg, 0,010 mmol) como una espuma blanca, EM m/z 453,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

55 Etapa d: Una mezcla de diastereoisómero A (50 mg, 0,11 mmol) y Pd/C (10 % en peso; 12 mg, 0,011 mmol) en MeOH (8 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se añadió Celite y la mezcla se filtró a través de

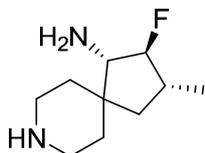
una capa de Celite, seguido de lavado con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para dar (4*R*)-4-amino-2-metil-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol como un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional. EM m/z 185,2 (M+H)⁺.

El correspondiente estereoisómero se sintetizó usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el diastereoisómero B como material de partida.

5

Intermedio B-31

2-((1*S*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)isoindolin-1,3-diona

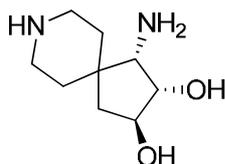


10 Etapa a: A una solución de (1*R*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (760 mg, 2,365 mmol) en THF (16,5 ml) se le añadió trifenilfosfina (744 mg, 2,85 mmol) y DIAD (0,557 ml, 2,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió fosforazidato de difenilo (0,787 ml, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat. ac. y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 50 % de EtOAc/heptano) para dar (1*S*,2*S*,3*R*)-1-azido-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (432 mg, 1,247 mmol). EM m/z 347,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,43-7,31 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,48 (dt, $J=54,4$, 7,5 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,61 (dd, $J=16,1$, 6,9 Hz, 1 H), 3,13-2,95 (m, 2 H), 2,31-2,13 (m, 1 H), 1,96 (dd, $J=13,1$, 9,3 Hz, 1 H), 1,81-1,64 (m, 2 H), 1,47 (s, 1 H), 1,32-1,19 (m, 2 H), 1,16 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H).

15 Etapa b: Una suspensión de Pd/C (10 % en peso, 65 mg) y (1*S*,2*S*,3*R*)-1-azido-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (423 mg, 1,221 mmol) en EtOH (12,2 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida para dar (1*S*,2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina en bruto (235 mg, 0,966 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM m/z 317,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 4,15 (dt, $J=55,5$, 8,1 Hz, 1 H), 2,95 (dt, $J=12,5$, 3,7 Hz, 2 H), 2,87 (dd, $J=16,6$, 8,0 Hz, 1 H), 2,74 (td, $J=12,4$, 7,3, 2,8 Hz, 2 H), 2,19-2,02 (m, 1 H), 1,95 (dd, $J=13,4$, 8,4 Hz, 1 H), 1,71-1,48 (m, 4 H), 1,34-1,23 (m, 3 H), 1,18-1,09 (m, 4 H).

Intermedio B-32

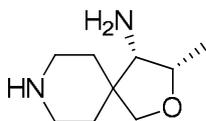
sal del ácido trifluoroacético de (1*S*,2*S*,3*S*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decano-2,3-diol racémico



35 A una solución de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidroxi-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*S*)-*tert*-butilo racémico (21 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,298 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida para producir sal del ácido trifluoroacético de (1*S*,2*S*,3*S*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decano-2,3-diol racémico en bruto (diastereoisómero único) como un aceite transparente que se usó directamente sin purificación adicional. EM m/z 187,1 (M+H)⁺.

Intermedio B-33

(3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina



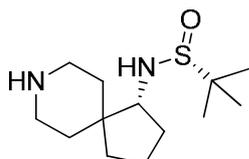
45 A 4-((*R*)-1,1-dimetil etilsulfina)mino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (9,4 g, 25,1 mmol) en MeOH (200 ml) en atm. de N₂ se le añadió lentamente HCl (solución 4 M en dioxano, 35 ml, 140 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 40 min a 50 °C y la agitación se continuó en un flujo de N₂ durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y MeCN, y se concentró a presión

reducida. El residuo se trituró en MeCN con sonicación. La filtración de los sólidos y el secado en alto vacío proporcionaron sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina como un polvo blanco.

5 La sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina se preparó siguiendo los procedimientos que se describen para la sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina partiendo de (*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal y usando (*S*)-*tert*-butilsulfonamida.

Intermedio B-34

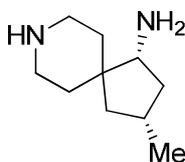
10 (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)propano-2-sulfonamida



15 A una solución en agitación de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1 g, 2,79 mmol) en dioxano (14 ml) en refrigeración con baño de hielo se le añadió lentamente ácido sulfúrico (0,623 ml, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y se diluyó con NaOH ac. hasta pH=12. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases para la retirada del agua residual y se concentraron a presión reducida proporcionando (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)propano-2-sulfonamida en bruto (642 mg) que se usó directamente sin purificación adicional.

Intermedio B-35

20 (1*R*,3*R*)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina

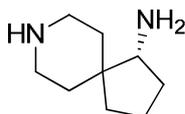


25 Una mezcla de 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*R*)-bencilo (182 mg, 0,448 mmol) y HCl (solución 4 M en dioxano, 6,7 ml) en MeOH (2,5 ml) en atm. de nitrógeno se irradió durante 23 h a 140 °C en el MW. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en Et₂O (10 ml). La solución transparente se retiró y los sólidos restantes se secaron a presión reducida proporcionando sal clorhidrato de (1*R*,3*R*)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina en bruto (126 mg) como un sólido cremoso gris.

30 Se sintetizó diclorhidrato de (1*R*,3*S*)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando 1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamino)-3-metil-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*,3*S*)-bencilo como material de partida.

Intermedio B-36

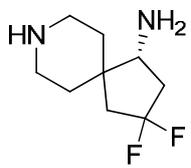
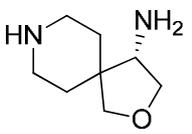
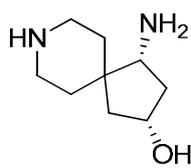
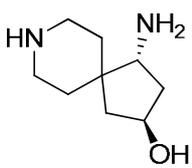
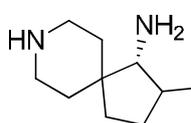
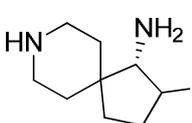
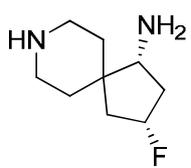
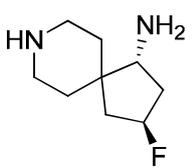
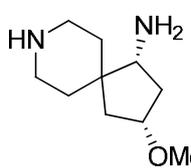
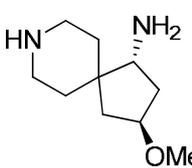
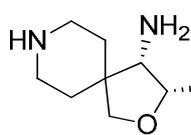
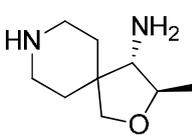
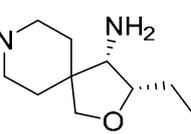
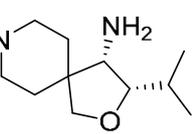
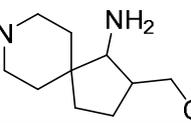
35 (*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



40 A una solución de 1-(1,1-dimetiletilsulfonamino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (1*R*)-*tert*-butilo (4,66 g, 13 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 32,5 ml, 130 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se suspendió en tolueno (5 ml) y Et₂O (10 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida proporcionando sal clorhidrato de (*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina en bruto que se usó directamente sin purificación adicional. EM *m/z* 155,1 (M+H)⁺.

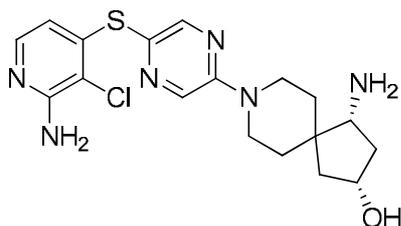
Los siguientes compuestos de la tabla 8 se sintetizaron usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando las correspondientes aminas protegidas.

Tabla 8

	
	
 <i>racémico</i>	 <i>racémico</i>
	
	
	
	
	

Ejemplo 1

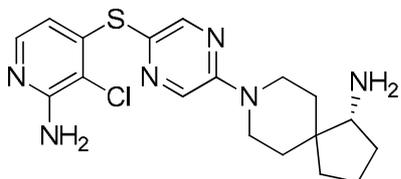
5 (2R,4R)-4-amino-8-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol



Una mezcla de sal clorhidrato de (2*R*,4*R*)-4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol (0,305 mmol) y 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina (92 mg, 0,336 mmol) en DIPEA/NMP (2:1; 3 ml) se agitó vigorosamente durante 18 h a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar (2*R*,4*R*)-4-amino-8-((6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-2-ol (55 mg, 0,135 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 2

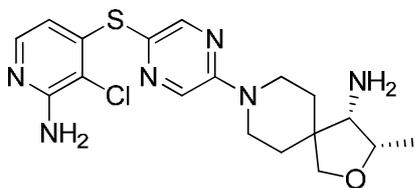
(*R*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



Una mezcla de sal clorhidrato de (*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (5,13 mmol) y 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina (1,00 g, 3,36 mmol) en DIPEA/DMSO (1:1; 15 ml) se agitó vigorosamente durante 18 h a 105 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se diluyó en agitación con agua (~50 ml). Los sólidos se retiraron por filtración, se aclararon con agua y se purificaron por cromatografía en sílice (gradiente de un 5-50 % de MeOH/DCM). Las fracciones se concentraron a presión reducida y el residuo se suspendió en MeCN/agua y se liofilizó proporcionando (*R*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (550 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 3

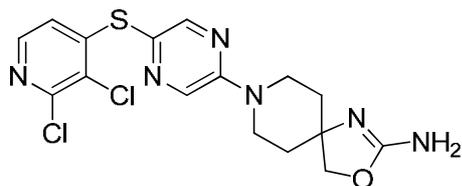
(3*S*,4*S*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina



Una mezcla de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-4-amina (75 mg, 0,443 mmol), 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina (117 mg, 0,403 mmol) y DIPEA (805 µl, 4,63 mmol) en DMSO (805 µl) se agitó durante 18 h a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 25-50 % de MeCN en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar (3*S*,4*S*)-8-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (99 mg, 0,243 mmol).

Ejemplo 4

8-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-2-amina



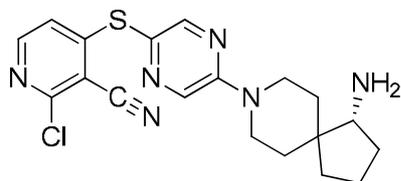
5 Etapa a: Una solución de (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 1,303 mmol) y HCl (solución 4 M en dioxano, 1,2 ml, 4,8 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó durante 16 h a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar sal clorhidrato de (4-aminopiperidin-4-il)metanol (238 mg, 1,172 mmol) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3,76 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 3,29-3,17 (m, 2 H), 2,24-1,91 (m, 4 H).

10 Etapa b: Una solución de 2-cloro-5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazina (70 mg, 0,304 mmol), sal clorhidrato de (4-aminopiperidin-4-il)metanol (103 mg, 0,336 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,73 mmol) en NMP (2 ml) se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de enfriar hasta TA, la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 0 a un 40 % de MeOH/DCM) para dar (4-amino-1-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol (50 mg, 0,127 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,19-3,98 (m, 3 H), 3,54-3,40 (m, 2 H), 1,92 (s, 2 H), 1,61-1,48 (m, 2 H), 1,42-1,29 (m, 2 H). MS *m/z* 386,1 (M+H)⁺.

15 Etapa c: A una solución de (4-amino-1-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol (48 mg, 0,124 mmol) y NaHCO₃ (104 mg, 1,243 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (solución 3 M en DCM, 414 μl, 1,24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, modificador TFA al 0,1 %) para dar 8-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-2-amina como su sal del ácido trifluoroacético (28,4 mg, 0,044 mmol).

Ejemplo 5

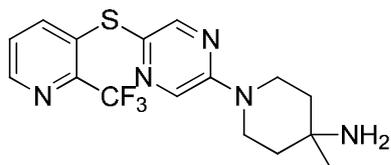
25 (*R*)-4-((5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-cloronicotinitrilo



30 A una solución de 2-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)nicotinitrilo (15 mg, 0,053 mmol) en DMSO (1 ml), se le añadieron 2-metil-*N*-((*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)propano-2-sulfonamida (13,7 mg, 0,053 mmol) y DIPEA (0,018 ml, 0,106 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA. Se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 0,106 ml, 0,424 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La purificación por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, TFA al 0,1 % como modificador) para dar el (*R*)-4-((5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-2-cloronicotinitrilo como su sal del ácido trifluoroacético (101 mg).

Ejemplo 6

35 4-metil-1-(5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-amina

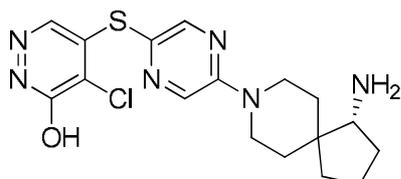


40 Una mezcla de 2-cloro-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazina (60 mg, 0,206 mmol) y (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (70,5 mg, 0,329 mmol) en DIPEA (2 ml) y NMP (0,8 ml) se agitó durante 24 h a 95 °C. La mezcla de reacción

se dejó enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida. Una solución del residuo resultante y HCl (solución 4 M en dioxano, 0,73 ml, 2,92 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó durante 2 h a 35 °C, durante 1 h a 40 °C y durante 16 h a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 25-50 % de MeCN en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar 4-metil-1-(5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)piperidin-4-amina (54,0 mg, 0,146 mmol).

Ejemplo 7

(R)-5-((5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-4-cloropiridazin-3-ol

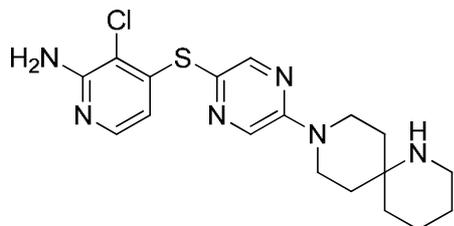


Etapa a: Una solución de 4-cloro-5-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridazin-3-ol (25 mg, 0,091 mmol), (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)propano-2-sulfinamida (23,5 mg, 0,091 mmol) y DIPEA (32 µl, 0,182 mmol) en DMSO (1 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 25-60 % de MeCN en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((5-cloro-6-hidroxipiridazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,6 mg, 0,025 mmol). EM *m/z* 497,1 (M+H)⁺.

Etapa b: Una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((5-cloro-6-hidroxipiridazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,6 mg, 0,021 mmol) y HCl (solución 4 M en dioxano, 27 µl, 0,107 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 1 h a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, modificador TFA al 0,1 %) para dar (*R*)-5-((5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)tio)-4-cloropiridazin-3-ol como su sal del ácido trifluoroacético (3,2 mg, 0,018 mmol).

Ejemplo 8

4-((5-(1,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina

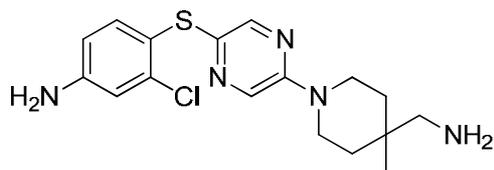


Etapa a: Una mezcla de 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)piridin-2-amina (40 mg, 0,146 mmol) y 1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo (52,7 mg, 0,161 mmol) en DIPEA (0,5 ml, 2,86 mmol) y DMSO (0,5 ml) se agitó durante 18 h a 105 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 9-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 491,3 (M+H)⁺.

Etapa b: Una mezcla de 9-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto y HCl (solución 4 M en dioxano, 3,0 ml, 12 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, modificador NH₄OH 5 mM) para dar 4-((5-(1,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-amina (15 mg, 0,038 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 9

4-((5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloroanilina

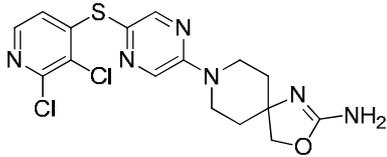
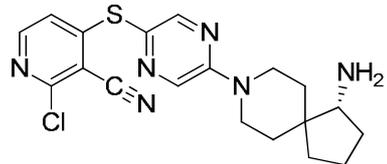
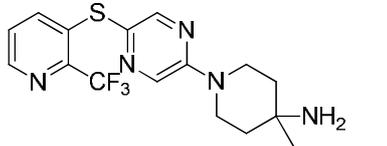
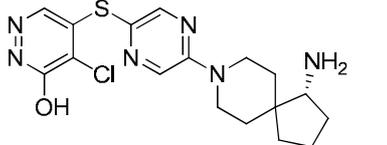
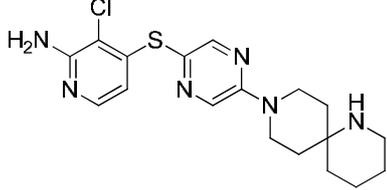
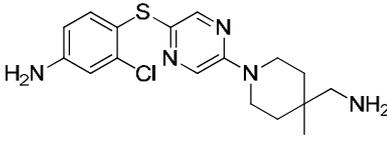
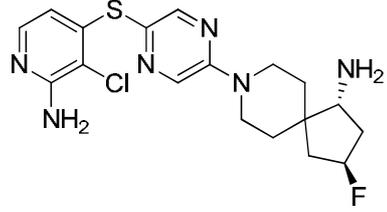


- 5 Etapa a: Una solución de 3-cloro-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)anilina (0,32 g, 1,18 mmol), ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,54 g, 2,35 mmol) y DIPEA (0,9 ml, 5,2 mmol) en NMP (10 ml) se calentó en un baño de aceite durante 16 h a 130 °C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (3 ml) que contenía MeOH al 1 % y se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de un 20 a un 100 % de EtOAc en heptano) para dar ((1-(5-((4-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,86 mmol). EM *m/z* 464,2 (M+H)⁺.
- 10 Etapa b: A una solución de ((1-(5-((4-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,22 mmol) en DCM (5 ml) a TA se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó dos veces con tolueno (5 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (6 ml) y se purificó por HPLC (elución de gradiente de un 15-40 % de MeCN en agua, modificador TFA al 0,1 %) para dar 4-((5-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloroanilina como su sal del ácido trifluoroacético (0,08 g, 0,16 mmol).
- 15

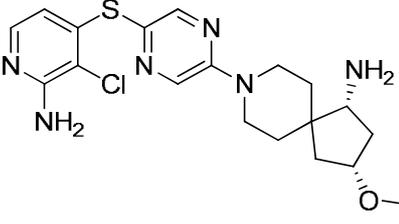
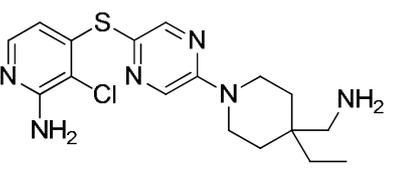
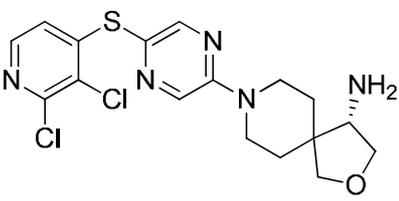
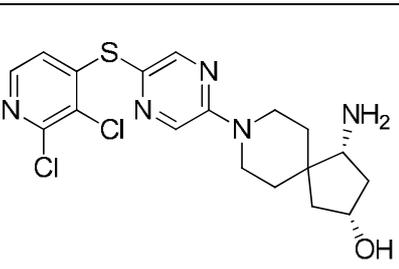
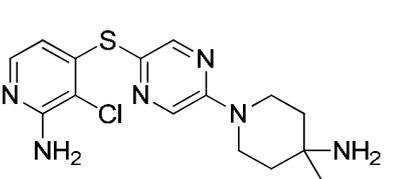
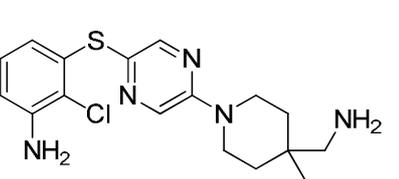
Los siguientes compuestos de fórmula I, que se identifican en la tabla 9, se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones al procedimiento anterior usando el correspondiente derivado de tiopirazina y amina protegida.

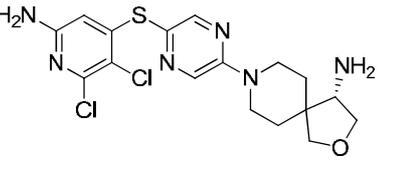
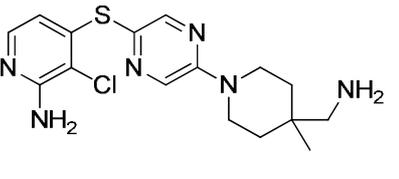
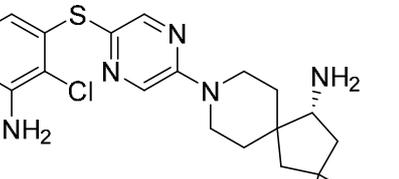
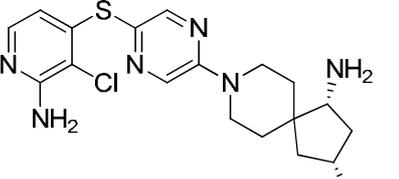
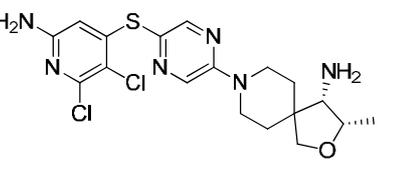
20 Tabla 9

		IC50 [μM]	¹ H RMN	CLEM
1		0,0045	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,93 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 4,42-4,34 (m, 1 H), 4,34-4,26 (m, 2 H), 3,27-3,11 (m, 2 H), 2,81 (dd, <i>J</i> =8,4, 6,7 Hz, 1 H), 2,34 (dt, <i>J</i> =13,5, 6,8 Hz, 1 H), 1,97 (dd, <i>J</i> =14,0, 7,5 Hz, 1 H), 1,85 (dd, <i>J</i> =14,0, 4,2 Hz, 1 H), 1,76-1,65 (m, 3 H), 1,57 (ddd, <i>J</i> =13,7, 8,4, 5,6 Hz, 1 H), 1,40-1,31 (m, 1 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₄ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 407,1421, encontrado 407,1398.
2		0,0067	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,30 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,92 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 4,33 (dddd, <i>J</i> =17,2, 9,4, 4,5, 1,6 Hz, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 2,80 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,91 (ddd, <i>J</i> =12,5, 9,0, 5,3 Hz, 1 H), 1,84-1,52 (m, 5 H), 1,51-1,27 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₄ ClN ₆ S (M+H) ⁺ 391,1472, encontrado 391,1451.
3		0,0079	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,93 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 4,16-4,04 (m, 2 H), 3,88 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1 H), 3,72 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1 H), 3,50-3,41 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 3,02 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 1,90-1,75 (m, 2 H), 1,75-1,64 (m, 2 H), 1,22 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₄ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 407,1421, encontrado 407,1414.

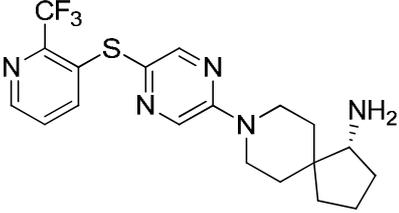
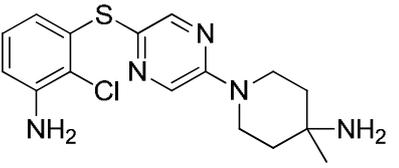
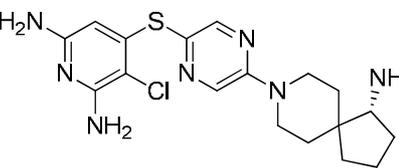
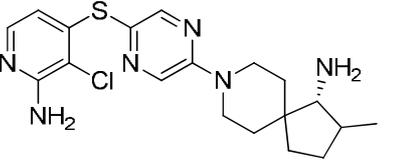
4		0,0174	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 8,57 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,11-3,92 (m, 2 H), 3,66-3,50 (m, 2 H), 2,05-1,80 (m, 4 H).	EMAR calc. para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₆ OS (M+H) ⁺ 411,0562, encontrado 411,0550.
5		0,0670	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,38 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,50-4,29 (m, 2 H), 3,29-3,19 (m, 4 H), 2,32-2,16 (m, 1 H), 1,95-1,47 (m, 8 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₁ ClN ₆ S (M+H) ⁺ 401,1315, encontrado 401,1329.
6		0,1268	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,53 (dd, $J=4,2$, 1,8 Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,63-7,56 (m, 2 H), 3,83-3,74 (m, 2 H), 3,66-3,56 (m, 2 H), 1,50-1,43 (m, 4 H), 1,12 (s, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₆ H ₁₉ F ₃ N ₅ S (M+H) ⁺ 370,1313, encontrado 370,1302.
7		0,2128	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,41 (s, 1 H), 8,50 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 4,44-4,15 (m, 2 H), 3,28-3,13 (m, 3 H), 2,16-2,02 (m, 1 H), 1,90-1,63 (m, 6 H), 1,54-1,35 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₇ H ₂₂ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 393,1264, encontrado 393,1254.
8		0,4344	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,82 (ddd, $J=12,4$, 7,0, 5,1 Hz, 2 H), 3,68 (ddd, $J=13,8$, 6,9, 4,8 Hz, 2 H), 2,90-2,79 (m, 2 H), 1,78-1,52 (m, 10 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₄ ClN ₆ S (M+H) ⁺ 391,1472, encontrado 391,1470.
9		0,0306	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,23 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=14,2$ Hz, 3 H), 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1 H), 3,78 (dt, $J=13,3$, 4,6 Hz, 2 H), 3,32 (ddd, $J=13,2$, 9,4, 3,4 Hz, 2 H), 2,77 (c, $J=5,5$ Hz, 2 H), 1,49 (ddd, $J=13,3$, 9,4, 4,0 Hz, 2 H), 1,39 (dt, $J=13,3$, 3,9 Hz, 2 H), 1,04 (s, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₇ H ₂₂ N ₅ ClIS (M+H) ⁺ 363,1263, encontrado 363,1376.
10		0,0039	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,31 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,15 (dt, $J=54,4$, 5,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,37 (tt, $J=13,5$, 3,8 Hz, 2 H), 3,23-3,11 (m, 3 H), 2,37-2,17 (m, 2 H), 2,03-1,75 (m, 3 H), 1,65 (td, $J=12,7$, 4,3 Hz, 1 H), 1,53 (dq, $J=13,2$, 2,8 Hz, 1 H), 1,38 (dq, $J=13,3$, 2,9 Hz, 1 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₃ ClFN ₆ S (M+H) ⁺ 409,1380, encontrado 409,1396.

11		0,0041	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,34 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,55-4,48 (m, 1 H), 4,47-4,40 (m, 2 H), 3,47 (dd, $J=9,5, 7,1$ Hz, 1 H), 3,24-3,09 (m, 2 H), 2,26 (dd, $J=14,3, 6,4$ Hz, 1 H), 2,17 (dddd, $J=11,1, 7,1, 3,2, 1,5$ Hz, 1 H), 2,01 (ddd, $J=13,6, 9,5, 6,0$ Hz, 1 H), 1,94-1,82 (m, 2 H), 1,73 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 1,58-1,51 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$ 407,1421, encontrado 407,1440.
12		0,0057	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,47-4,29 (m, 2 H), 3,95-3,81 (m, 2 H), 3,64-3,54 (m, 1 H), 3,22-3,05 (m, 2 H), 2,50 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 1,86-1,69 (m, 2 H), 1,63-1,51 (m, 2 H), 1,31 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$ 407,1421, encontrado 407,1413.
13		0,0059	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,26-4,12 (m, 2 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 2,83 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 2,42-2,25 (m, 1 H), 1,88 (ddd, $J=13,6, 9,1, 5,5$ Hz, 1 H), 1,78-1,67 (m, 3 H), 1,68-1,44 (m, 4 H), 1,02 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 405,1628, encontrado 405,0178.
14		0,0060	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,44-4,24 (m, 2 H), 3,25-3,09 (m, 2 H), 2,84 (dd, $J=9,6, 6,3$ Hz, 1 H), 2,19-2,10 (m, 1 H), 2,09-1,94 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 2 H), 1,49-1,39 (m, 2 H), 1,34 (dd, $J=12,6, 8,8$ Hz, 1 H), 1,19-1,11 (m, 1 H), 1,08 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 405,1628, encontrado 405,0195.
15		0,0060	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,37 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,57-4,47 (m, 1 H), 4,44 (dq, $J=8,8, 2,7$ Hz, 2 H), 3,49 (dd, $J=9,4, 7,2$ Hz, 1 H), 3,15 (qd, $J=14,6, 14,1, 5,0$ Hz, 2 H), 2,30-2,12 (m, 2 H), 2,02 (ddd, $J=13,7, 9,4, 5,9$ Hz, 1 H), 1,93-1,82 (m, 2 H), 1,79-1,71 (m, 1 H), 1,57-1,51 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$ 441,1031, encontrado 441,1011.
16		0,0061	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,25$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=1,25$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 4,06-4,32 (m, 3 H), 3,88 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H), 3,80 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 3,51 (dd, $J=9,03, 5,27$ Hz, 1 H), 3,27-3,34 (m, 2 H), 3,16 (dd, $J=6,40, 5,40$ Hz, 1 H), 1,69-1,89 (m, 2 H), 1,51-1,69 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$ 393,1264, encontrado 393,1292.

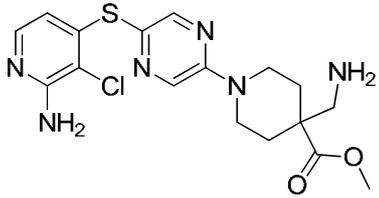
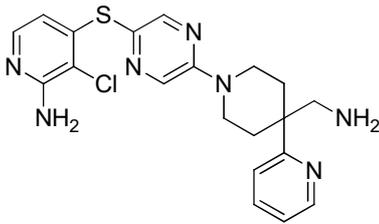
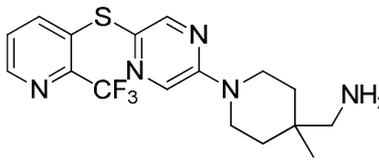
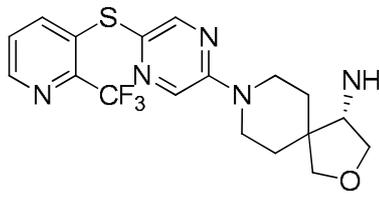
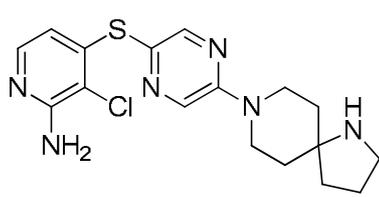
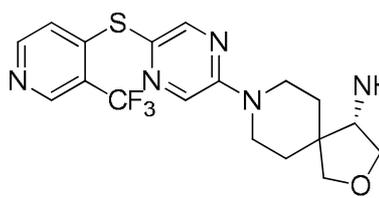
17		0,0062	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,42-4,27 (m, 2 H), 3,93-3,85 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,26-3,12 (m, 2 H), 2,82 (dd, $J=8,3, 6,9$ Hz, 1 H), 2,41-2,31 (m, 1 H), 2,01 (dd, $J=14,2, 3,3$ Hz, 1 H), 1,86 (dd, $J=14,3, 7,6$ Hz, 1 H), 1,78-1,56 (m, 4 H), 1,39-1,31 (m, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421,1577, encontrado 421,1570.
18		0,0082	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,85-3,76 (m, 2 H), 3,70-3,60 (m, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,60-1,49 (m, 6 H), 0,89 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379,1472, encontrado 379,1468.
19		0,0085	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,37 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 4,32-4,16 (m, 2 H), 4,13 (dd, $J=9,0, 6,5$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,80 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 3,51 (dd, $J=9,0, 5,2$ Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 3,16 (dd, $J=6,6, 5,2$ Hz, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,70-1,55 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 412,0766, encontrado 412,0748.
20		0,0087	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 4,52-4,18 (m, 3 H), 3,28-3,08 (m, 2 H), 2,83 (dd, $J=8,4, 6,7$ Hz, 1 H), 2,35 (dt, $J=13,5, 6,8$ Hz, 1 H), 1,98 (dd, $J=14,0, 7,5$ Hz, 1 H), 1,86 (dd, $J=14,1, 4,2$ Hz, 1 H), 1,81-1,65 (m, 3 H), 1,58 (ddd, $J=13,6, 8,4, 5,6$ Hz, 1 H), 1,36 (dt, $J=13,2, 3,1$ Hz, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 426,0922, encontrado 426,0893.
21		0,0093	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,91-3,81 (m, 2 H), 3,77-3,66 (m, 2 H), 1,73-1,58 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 351,1159, encontrado 351,1156.
22		0,0100	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 6,95-6,84 (m, 1 H), 6,67 (dd, $J=1,5, 8,1$ Hz, 1 H), 6,23 (dd, $J=1,3, 7,8$ Hz, 1 H), 3,95 (td, $J=4,8, 13,6$ Hz, 2 H), 3,43 (ddd, $J=3,7, 9,9, 13,5$ Hz, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 1,64-1,40 (m, 4 H), 1,06 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364,1351, encontrado 364,1363.

23		0,0104	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,37 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 4,31-4,16 (m, 2 H), 4,13 (dd, $J=9,0$, 6,5 Hz, 1 H), 3,88 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,51 (dd, $J=9,0$, 5,2 Hz, 1 H), 3,39-3,35 (m, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 3,17 (dd, $J=6,5$, 5,2 Hz, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 378,1155, encontrado 378,1147.
24		0,0104	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,38 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,37 (dt, $J=13,6$, 3,8 Hz, 1 H), 4,28 (dt, $J=14,0$, 3,7 Hz, 1 H), 4,19 (dd, $J=10,8$, 5,5 Hz, 1 H), 4,00 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,91 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,83 (dd, $J=10,7$, 2,5 Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J=5,4$, 2,6 Hz, 1 H), 3,35 (dd, $J=9,5$, 4,7 Hz, 1 H), 3,23 (ddd, $J=14,1$, 10,6, 3,8 Hz, 1 H), 1,88-1,69 (m, 4 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 427,0875, encontrado 427,0856.
25		0,0107	^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 8,28 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 6,04 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,98 (dt, $J=13,6$, 4,8 Hz, 2 H), 3,44 (ddd, $J=13,6$, 10,0, 3,6 Hz, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 1,60 (ddd, $J=14,1$, 9,9, 4,4 Hz, 2 H), 1,55-1,36 (m, 4 H), 1,06 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 365,1314, encontrado 365,1303.
26		0,0115	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 4,32 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 3,27-3,16 (m, 1 H), 3,11 (ddd, $J=13,5$, 12,2, 3,0 Hz, 1 H), 2,95 (t, $J=7,0$ Hz, 1 H), 2,11 (ddd, $J=17,7$, 12,5, 4,0 Hz, 2 H), 1,85-1,64 (m, 5 H), 1,41 (dd, $J=13,2$, 3,0 Hz, 1 H), 1,36 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421,1577 encontrado 421,1578.
27		0,0121	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,27-5,05 (m, 1 H), 4,46-4,30 (m, 2 H), 3,24 (dt, $J=13,6$, 7,5 Hz, 1 H), 3,16 (ddd, $J=13,2$, 12,1, 2,9 Hz, 1 H), 2,91 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 2,51 (ddt, $J=22,3$, 14,5, 7,2 Hz, 1 H), 2,31 (ddt, $J=27,0$, 15,0, 1,7 Hz, 1 H), 1,99-1,75 (m, 3 H), 1,75-1,68 (m, 2 H), 1,41-1,32 (m, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 409,1377, encontrado 409,1391.
28		0,0141	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,38 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,40 (dt, $J=13,9$, 3,7 Hz, 1 H), 4,35-4,26 (m, 2 H), 3,99 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,44 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 3,27-3,13 (m, 2 H), 1,97-1,77 (m, 3 H), 1,78-1,68 (m, 1 H), 1,32 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 441,1031, encontrado 441,1013.

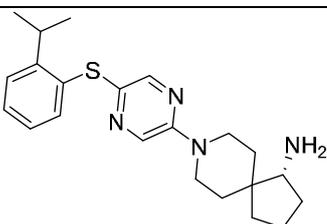
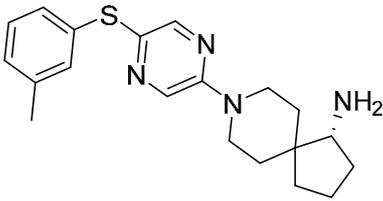
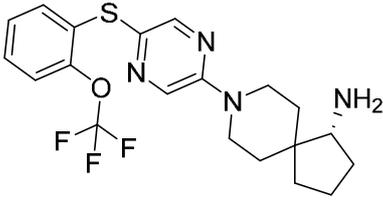
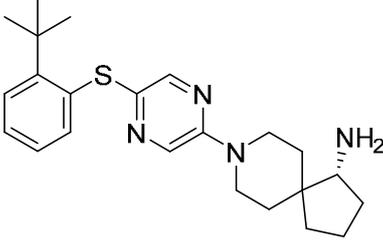
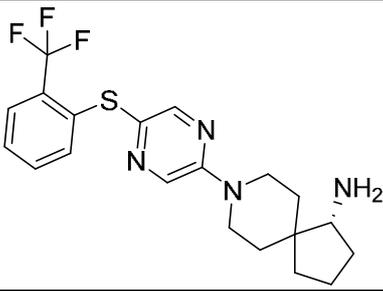
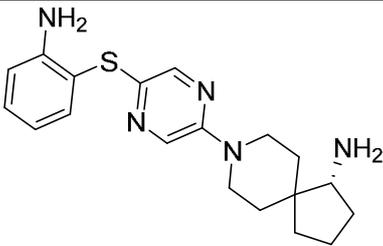
29		0,0155	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,80-3,65 (m, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 1,80-1,71 (m, 1 H), 1,63-1,57 (m, 4 H), 1,41 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 407,1785, encontrado 407,1773.
30		0,0170	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,43-4,30 (m, 2 H), 3,26-3,08 (m, 2 H), 2,93 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 2,34-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,54 (m, 4 H), 1,54-1,34 (m, 2 H), 1,06 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 405,1628, encontrado 405,1670.
31		0,0176	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,85-3,76 (m, 2 H), 3,70-3,60 (m, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,61-1,53 (m, 4 H), 1,48-1,41 (m, 2 H), 1,37-1,27 (m, 2 H), 0,97 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 393,1628, encontrado 393,1617.
32		0,0178	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,27 (dd, $J=1,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,96-3,87 (m, 2 H), 3,56-3,46 (m, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 1,97-1,88 (m, 1 H), 1,76-1,67 (m, 2 H), 1,62-1,54 (m, 2 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 393,1628, encontrado 393,1620.
33		0,0193	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,43 (ddd, $J=13,8, 4,8, 3,2$ Hz, 1 H), 4,38-4,30 (m, 1 H), 3,28-3,18 (m, 3 H), 2,30-2,18 (m, 1 H), 1,96-1,81 (m, 4 H), 1,79-1,70 (m, 2 H), 1,66-1,55 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ 425,1082, encontrado 425,1058.
34		0,0196	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,52 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 4,11 (ddt, $J=18,7, 13,3, 4,5$ Hz, 2 H), 3,96 (dd, $J=8,6, 6,6$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 3,61 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 3,36-3,26 (m, 3 H), 3,08 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 1,98 (s a, 2 H), 1,65 (dddd, $J=35,3, 14,3, 10,5, 4,1$ Hz, 2 H), 1,51-1,39 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{OS}$ (M+H) $^+$ 396,1061, encontrado 396,1046.

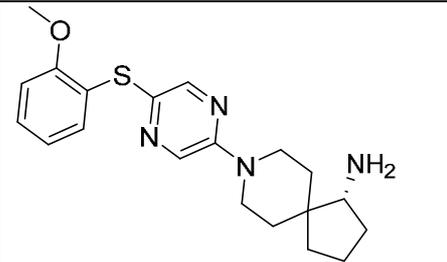
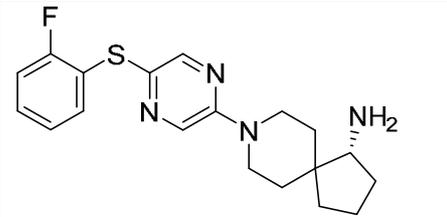
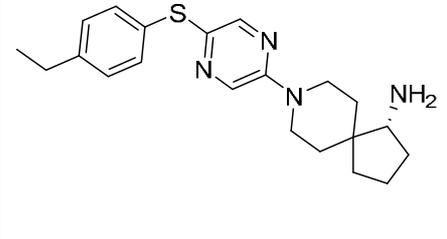
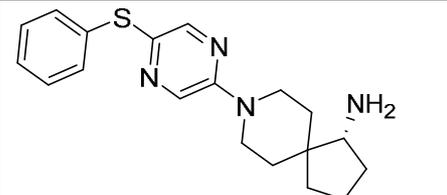
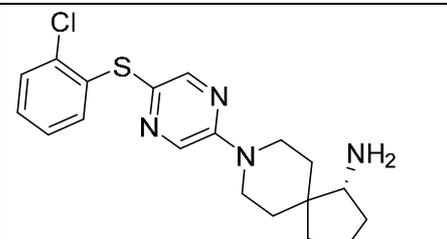
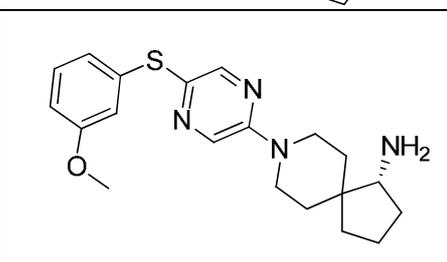
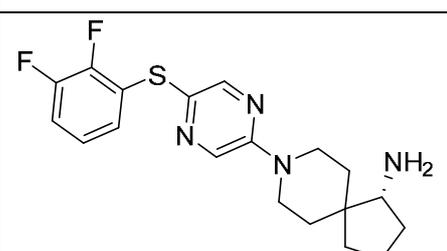
35		0,0208	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,43 (dd, $J=1,0, 4,8$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J=4,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,37-4,22 (m, 2 H), 3,25-3,12 (m, 2 H), 2,80 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 2,09-1,98 (m, 1 H), 1,94-1,86 (m, 1 H), 1,82-1,56 (m, 5 H), 1,50-1,40 (m, 2 H), 1,38-1,32 (m, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 410,1589, encontrado 410,1604.
36		0,0236	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,20 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 6,89 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,67 (dd, $J=1,3, 8,1$ Hz, 1 H), 6,23 (dd, $J=1,5, 7,8$ Hz, 1 H), 3,83-3,73 (m, 2 H), 3,70-3,60 (m, 2 H), 1,70-1,54 (m, 4 H), 1,21 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 350,1206, encontrado 350,1203.
37		0,0240	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,39 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,44 (d, $J=13,5$ Hz, 1 H), 4,35 (d, $J=13,8$ Hz, 1 H), 3,28-3,20 (m, 3 H), 2,32-2,18 (m, 1 H), 1,95-1,81 (m, 4 H), 1,79-1,70 (m, 2 H), 1,64-1,54 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 406,1581, encontrado 406,1578.
38		0,0247	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,43 (t, $J=15,0$ Hz, 2 H), 3,21-3,00 (m, 2 H), 2,24 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 1,99-1,71 (m, 4 H), 1,63 (t, $J=10,5$ Hz, 2 H), 1,43-1,33 (m, 2 H), 1,28 (ddd, $J=15,6, 10,8, 5,9$ Hz, 1 H), 1,09 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 405,1628, encontrado 405,0189.

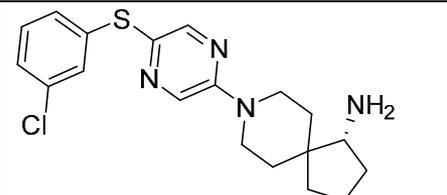
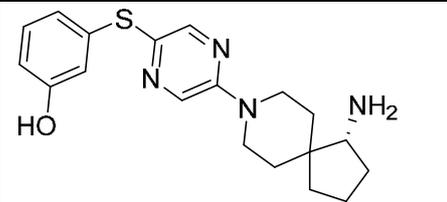
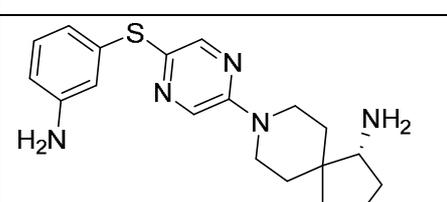
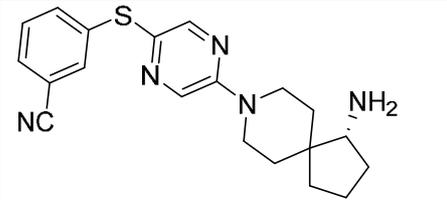
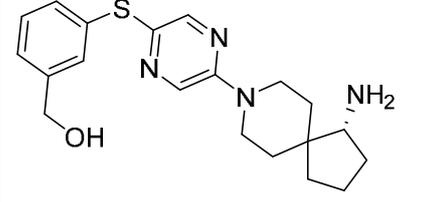
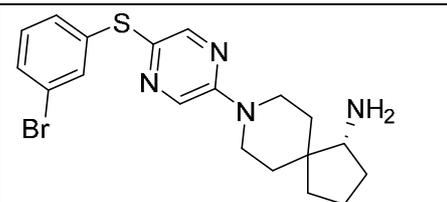
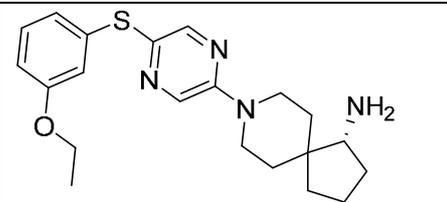
39 40		0,0282 + 0,1079	<p>Purificación por SFC quiral realizada de la siguiente manera; columna: AD-H 21 x 250 mm, caudal: 80 ml por minuto, fase móvil: 45 % de IPA y NH₄OH 10 mM en CO₂, detección: 220 nm de UV para obtener dos picos, donde la estequiometría relativa se define como se representa:</p> <p>TR(P1)=6,3 min: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i>=1,4 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i>=1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 5,93 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,24-4,14 (m, 1 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,28-3,22 (m, 1 H), 3,12-3,02 (m, 1 H), 2,70 (s, 2 H), 1,56-1,48 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H). HRMS calculado para C₁₆H₂₂ClN₆OS (M+H)⁺ 381,1264, encontrado 381,1254.</p> <p>TR(P2)=8,5 min: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i>=1,4 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i>=1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 5,93 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1 H), 4,34-4,25 (m, 1 H), 4,24-4,15 (m, 1 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 3,07 (dd, <i>J</i>=13,0, 10,3 Hz, 1 H), 2,72 (s, 2 H), 1,56-1,49 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H). HRMS calculado para C₁₆H₂₂ClN₆OS (M+H)⁺ 381,1264, encontrado 381,1251.</p>	EMAR calc. para C ₁₆ H ₂₂ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 381,1264, encontrado 381,1254. + EMAR calc. para C ₁₆ H ₂₂ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 381,1264, encontrado 381,1251.
41		0,0282	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,34 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,29 (t, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H), 5,92 (dd, <i>J</i> =5,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,60-4,51 (m, 1 H), 4,50-4,41 (m, 1 H), 3,54 (dd, <i>J</i> =11,4, 6,4 Hz, 1 H), 3,15-3,00 (m, 2 H), 2,23-2,13 (m, 1 H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 1,96-1,75 (m, 4 H), 1,67-1,54 (m, 2 H), 1,42 (s, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₆ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 421,1577, encontrado 421,1553.
42		0,0313	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,93 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 3,95-3,86 (m, 2 H), 3,66 (ddd, <i>J</i> =13,4, 9,3, 3,7 Hz, 2 H), 1,73-1,64 (m, 2 H), 1,63-1,54 (m, 2 H), 1,53-1,37 (m, 4 H), 0,97 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₇ H ₂₄ ClN ₆ S (M+H) ⁺ 379,1472, encontrado 379,1617.
43		0,0426	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,31 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,92 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 4,46-4,33 (m, 2 H), 3,99-3,91 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,24-3,08 (m, 3 H), 2,25 (dd, <i>J</i> =14,2, 7,0 Hz, 1 H), 2,14 (ddd, <i>J</i> =13,8, 7,1, 2,7 Hz, 1 H), 1,86-1,73 (m, 3 H), 1,61 (td, <i>J</i> =12,6, 4,3 Hz, 1 H), 1,53 (dd, <i>J</i> =13,2, 2,7 Hz, 1 H), 1,48-1,39 (m, 1 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₆ ClN ₆ OS (M+H) ⁺ 421,1577, encontrado 421,1553.

44		0,0457	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,33-4,21 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,23-3,16 (m, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,29-2,18 (m, 2 H), 1,55 (ddd, $J=13,6, 11,4, 4,2$ Hz, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{SO}_2$ (M+H) ⁺ 409,1213, encontrado 409,1222.
45		0,0471	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,64-8,60 (m, 1 H), 8,30 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,84 (td, $J=7,8, 1,9$ Hz, 1 H), 7,60-7,54 (m, 2 H), 7,29 (ddd, $J=7,5, 4,9, 0,9$ Hz, 1 H), 5,91 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,18 (t, $J=4,4$ Hz, 1 H), 4,14 (t, $J=4,6$ Hz, 1 H), 3,28-3,22 (m, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,57 (s, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 1,91-1,83 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{S}$ (M+H) ⁺ 428,1424, encontrado 428,1422.
46		0,0476	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,53 (dd, $J=4,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,62-7,55 (m, 2 H), 3,93-3,84 (m, 2 H), 3,45-3,36 (m, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 1,51-1,42 (m, 2 H), 1,34-1,27 (m, 2 H), 0,94 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ (M+H) ⁺ 384,1470, encontrado 384,1451.
47		0,0560	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,46 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,69-7,64 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=8,2, 4,6$ Hz, 1 H), 4,35-4,27 (m, 1 H), 4,26-4,20 (m, 1 H), 4,17 (dd, $J=10,5, 5,7$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,77 (dd, $J=10,4, 3,0$ Hz, 1 H), 3,51 (dd, $J=5,6, 3,0$ Hz, 1 H), 3,38-3,34 (m, 1 H), 3,27-3,25 (m, 1 H), 1,83-1,68 (m, 4 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ (M+H) ⁺ 412,1419, encontrado 412,1411.
48		0,0634	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,03-3,91 (m, 2 H), 3,65-3,54 (m, 2 H), 2,99 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,79-1,68 (m, 6 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{S}$ (M+H) ⁺ 377,1315, encontrado 377,1312.
49		0,0661	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,44-4,34 (m, 1 H), 4,34-4,26 (m, 1 H), 4,20 (dd, $J=10,7, 5,5$ Hz, 1 H), 4,00 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,92 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,83 (dd, $J=10,7, 2,7$ Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J=5,5, 2,7$ Hz, 1 H), 3,41-3,34 (m, 1 H), 3,28-3,24 (m, 1 H), 1,87-1,74 (m, 4 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ (M+H) ⁺ 412,1419, encontrado 412,1414.

55		0,0051	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,39 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 4,50 (t, $J=13,52$ Hz, 2 H), 4,20-4,08 (m, 2 H), 3,37 (d, $J=4,55$ Hz, 1 H), 3,25-3,06 (m, 2 H), 2,27 (dd, $J=14,02, 5,68$ Hz, 1 H), 2,00-1,82 (m, 2 H), 1,82-1,65 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 442,0856, encontrado 442,0866.
56		0,0238	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,51-4,26 (m, 2 H), 3,24-3,06 (m, 3 H), 2,60-2,43 (m, 2 H), 2,21-2,01 (m, 2 H), 1,89-1,80 (m, 1 H), 1,78-1,66 (m, 1 H), 1,63-1,54 (m, 1 H), 1,53-1,43 (m, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 427,1283, encontrado 427,1307.
57		0,0438	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,30 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H), 6,00-5,84 (m, 1 H), 4,37 (d, $J=13,39$ Hz, 2 H), 4,11 (dt, $J=6,51, 3,19$ Hz, 1 H) 3,96 (dd, $J=4,80, 2,78$ Hz, 1 H), 3,25-3,09 (m, 2 H), 3,03 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 2,26 (dd, $J=13,89, 6,82$ Hz, 1 H), 1,92-1,75 (m, 1 H), 1,74-1,59 (m, 3 H), 1,55 (d, $J=14,15$ Hz, 1 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 423,1364, encontrado 423,1353.
58		0,4542	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,31 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 3,88 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,72 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,50-3,35 (m, 2 H), 3,02 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 1,90-1,63 (m, 4 H), 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 407,1421, encontrado 407,1407.
59		0,155	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,02 (dt, $J=13,5, 4,7$ Hz, 2 H), 3,49 (ddd, $J=13,5, 9,7, 3,7$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,62-1,39 (m, 4 H), 1,07 (s, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 399,0925, encontrado 399,0913.
60		0,0351	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,46 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 2,34 (dt, $J=12,9, 7,1$ Hz, 1 H), 2,19 (ddd, $J=13,7, 9,5, 5,1$ Hz, 2 H), 1,72 (td, $J=12,7, 12,2, 4,4$ Hz, 1 H), 1,62 (dt, $J=9,0, 4,5$ Hz, 3 H), 1,35 (td, $J=14,0, 12,7, 7,4$ Hz, 2 H), 1,13 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 439,1238, encontrado 439,1218.
61		0,145	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,35 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 5,15 (dt, $J=54,4, 5,8$ Hz, 1 H), 4,39 (t, $J=14,4$ Hz, 2 H), 3,24-3,11 (m, 3 H), 2,36-2,18 (m, 2 H), 2,04-1,76 (m, 3 H),	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443,0988, encontrado 443,0970.

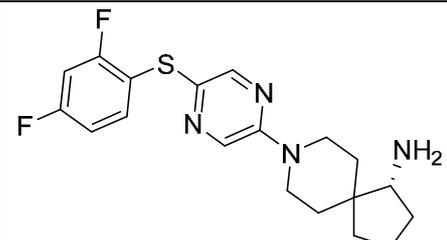
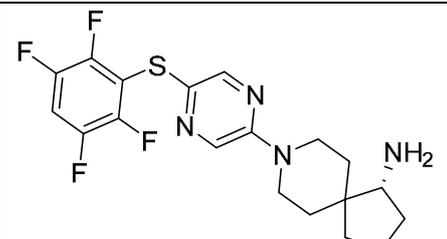
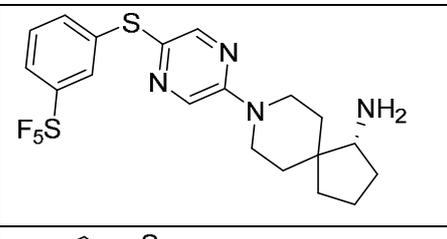
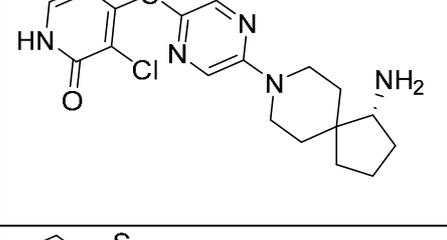
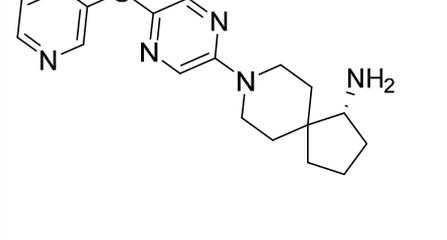
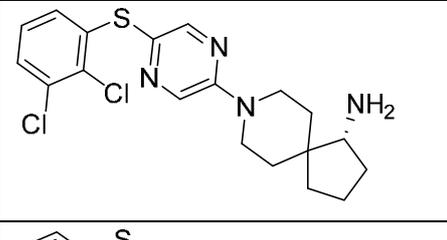
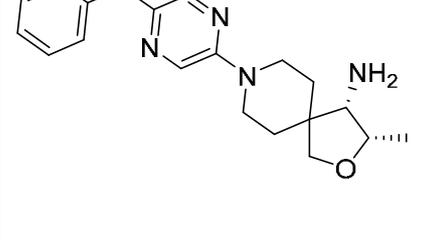
			1,64 (td, $J=12,7$, 4,3 Hz, 1 H), 1,53 (dd, $J=13,3$, 2,3 Hz, 1 H), 1,44-1,35 (m, 1 H).	
63		0,0446	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J=7,8$, 1,4 Hz, 1 H), 7,27 (td, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=7,8$, 1,3 Hz, 1 H), 7,10 (td, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 4,32-4,11 (m, 2 H), 3,21 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 3,12 (ddd, $J=11,5$, 9,6, 3,3 Hz, 2 H), 2,24-2,07 (m, 2 H), 1,91-1,68 (m, 6 H), 1,65-1,45 (m, 3 H), 1,21 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383,2269, encontrado 383,2277.
64		0,0482	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,20-7,11 (m, 2 H), 7,05 (ddd, $J=10,7$, 7,2, 1,6 Hz, 2 H), 4,34-4,12 (m, 2 H), 3,22 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,26 (s, 3 H), 2,23-2,17 (m, 1 H), 1,91-1,69 (m, 6 H), 1,66-1,46 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355,1956, encontrado 355,1954.
65		0,0305	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,23 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,53-7,31 (m, 2 H), 7,25 (dd, $J=8,0$, 4,4 Hz, 1 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 4,31 (dd, $J=32,9$, 14,1 Hz, 2 H), 3,27-3,14 (m, 3 H), 2,23 (ddt, $J=12,8$, 6,0, 3,3 Hz, 1 H), 1,95-1,69 (m, 6 H), 1,65-1,49 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 425,1623, encontrado 425,1644.
66		1,46	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,26-7,14 (m, 2 H), 7,09 (ddd, $J=8,3$, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,32-4,14 (m, 2 H), 3,22 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,16-3,05 (m, 2 H), 2,21 (dtd, $J=13,2$, 7,5, 7,0, 2,2 Hz, 1 H), 1,88-1,66 (m, 6 H), 1,65-1,55 (m, 3 H), 1,54 (s, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397,2426, encontrado 397,2440.
67		0,92	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (td, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H), 7,37 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 4,43-4,18 (m, 2 H), 3,26-3,08 (m, 3 H), 2,19 (dtd, $J=12,8$, 8,5, 3,9 Hz, 1 H), 1,96-1,47 (m, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 409,1674, encontrado 409,1675.
68		0,968	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,06 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=7,8$, 1,6 Hz, 1 H), 7,21-7,07 (m, 1 H), 6,81 (dd, $J=8,1$, 1,3 Hz, 1 H), 6,65 (td, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 4,23-4,03 (m, 2 H), 3,19 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,07 (ddt, $J=14,3$, 11,1, 3,0 Hz, 2 H), 2,24-2,12 (m, 1 H), 1,91-1,66 (m, 6 H), 1,63-1,40 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356,1909, encontrado 356,1927.

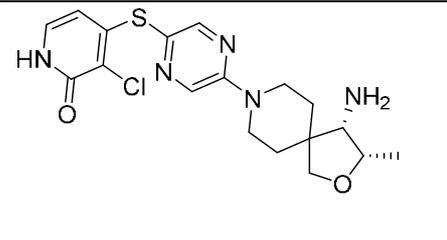
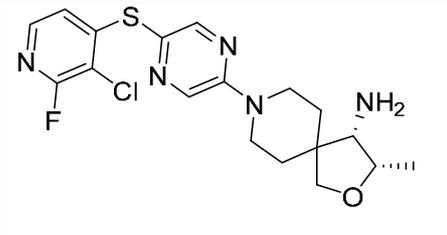
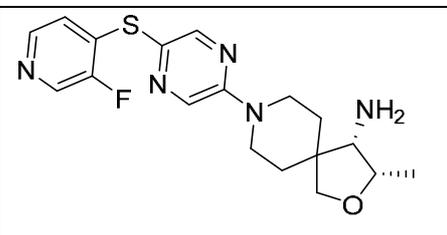
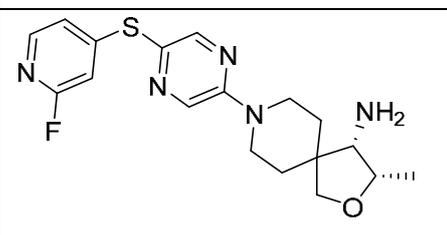
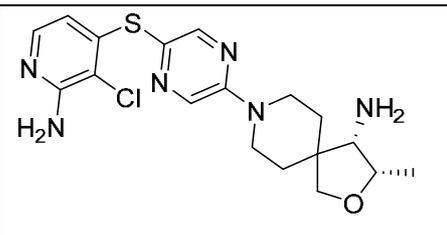
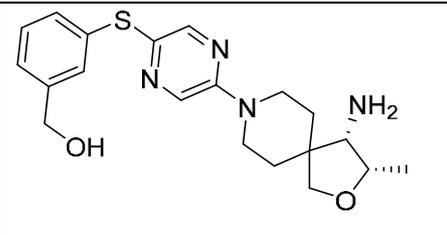
69		0,0418	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,32-7,24 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,92-6,84 (m, 1 H), 4,34-4,16 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,23-3,08 (m, 3 H), 2,21 (dt, $J=11,8, 6,6$ Hz, 1 H), 1,92-1,71 (m, 6 H), 1,63-1,51 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) ⁺ 371,1906, encontrado 371,1935.
70		0,0304	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,37-7,21 (m, 2 H), 7,14-7,07 (m, 2 H), 4,36-4,13 (m, 2 H), 3,23 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,14 (ddt, $J=14,4, 11,1, 2,8$ Hz, 2 H), 2,28-2,16 (m, 1 H), 1,94-1,68 (m, 6 H), 1,67-1,45 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{S}$ (M+H) ⁺ 359,1706, encontrado 359,1716.
71		0,0761	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,14 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,27-7,21 (m, 2 H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 4,23 (dd, $J=32,9, 13,6$ Hz, 2 H), 3,21 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,16-3,07 (m, 2 H), 2,60 (c, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,25-2,13 (m, 1 H), 1,91-1,69 (m, 6 H), 1,61-1,46 (m, 3 H), 1,22-1,16 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S}$ (M+H) ⁺ 369,2113, encontrado 369,2131.
72		0,0646	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=4,3$ Hz, 4 H), 7,23 (ddd, $J=9,7, 5,2, 3,5$ Hz, 1 H), 4,39-4,13 (m, 2 H), 3,25-3,08 (m, 3 H), 2,25-2,16 (m, 1 H), 1,93-1,69 (m, 6 H), 1,63-1,48 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ (M+H) ⁺ 341,1800, encontrado 341,1810.
73		0,0173	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,25 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,45-7,39 (m, 1 H), 7,24-7,14 (m, 2 H), 7,04-6,97 (m, 1 H), 4,41-4,22 (m, 2 H), 3,28-3,14 (m, 3 H), 2,29-2,18 (m, 1 H), 1,94-1,71 (m, 6 H), 1,67-1,49 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{S}$ (M+H) ⁺ 375,1410, encontrado 375,1419.
74		0,0376	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,85-6,75 (m, 3 H), 4,35-4,18 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 2,21 (ddt, $J=11,3, 7,3, 5,6$ Hz, 1 H), 1,93-1,70 (m, 6 H), 1,69-1,48 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) ⁺ 371,1906, encontrado 371,1893.
75		0,0977	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,13-7,01 (m, 2 H), 4,30 (dd, $J=32,8, 13,6$ Hz, 2 H), 3,24-3,14 (m, 3 H), 2,25-2,16 (m, 1 H), 1,91-1,68 (m, 6 H), 1,61-1,50 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}$ (M+H) ⁺ 377,1611, encontrado 377,1638.

77		0,279	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,22 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,29-7,14 (m, 4 H), 4,38-4,20 (m, 2 H), 3,22-3,10 (m, 3 H), 2,20 (dddd, $J=14,1, 12,3, 6,8, 4,2$ Hz, 1 H), 1,91-1,71 (m, 6 H), 1,63-1,49 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{S}$ (M+H) $^+$ 375,1410, encontrado 375,1407.
78		0,0318	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) ppm δ 8,15 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,01 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,65 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,62-6,55 (m, 2 H), 4,33-4,17 (m, 2 H), 3,21 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,12 (ddt, $J=14,4, 11,1, 3,1$ Hz, 2 H), 2,21 (tdd, $J=13,6, 5,7, 3,9$ Hz, 1 H), 1,92-1,68 (m, 6 H), 1,66-1,45 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) $^+$ 356,1830, encontrado 356,1909.
79		0,0314	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 6,77-6,61 (m, 3 H), 4,36-4,16 (m, 2 H), 3,26-3,10 (m, 3 H), 2,22 (ddd, $J=13,9, 11,1, 6,7$ Hz, 1 H), 1,93-1,70 (m, 6 H), 1,67-1,47 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{S}$ (M+H) $^+$ 357,1749, encontrado 357,1754.
80		0,21	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,27 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,57-7,52 (m, 3 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 4,42-4,23 (m, 2 H), 3,27-3,17 (m, 3 H), 2,27-2,19 (m, 1 H), 1,95-1,71 (m, 6 H), 1,67-1,53 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{S}$ (M+H) $^+$ 366,1752, encontrado 366,1748.
81		0,0548	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,14 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,28-7,15 (m, 4 H), 4,54 (s, 2 H), 4,20 (tdt, $J=13,6, 4,2, 2,3$ Hz, 2 H), 3,12 (dddd, $J=13,4, 11,9, 10,3, 3,1$ Hz, 2 H), 2,04-1,96 (m, 1 H), 1,87 (ddd, $J=12,5, 9,0, 5,5$ Hz, 1 H), 1,82-1,51 (m, 6 H), 1,49-1,32 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) $^+$ 371,1906, encontrado 371,1867.
82		0,0811	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,36 (dt, $J=5,2, 1,8$ Hz, 2 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 4,42-4,20 (m, 2 H), 3,29-3,12 (m, 3 H), 2,23 (tdd, $J=11,8, 6,6, 4,0$ Hz, 1 H), 1,94-1,70 (m, 6 H), 1,66-1,49 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{S}$ (M+H) $^+$ 419,0905, encontrado 419,0894.
83		0,0781	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,18 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 6,85-6,74 (m, 3 H), 4,36-4,17 (m, 2 H), 3,97 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,26-3,10 (m, 3 H), 2,22 (dddd, $J=12,1, 10,4, 5,3, 3,6$ Hz, 1 H), 1,92-1,70 (m, 6 H), 1,64-1,48 (m, 3 H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) $^+$ 385,2062, encontrado 385,2065.

84		0,0339	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,17 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,20-7,12 (m, 1 H), 7,04 (dd, <i>J</i> =6,4, 1,4 Hz, 2 H), 6,93 (dt, <i>J</i> =7,7, 1,4 Hz, 1 H), 4,35-4,16 (m, 2 H), 3,27-3,09 (m, 3 H), 2,22 (tdd, <i>J</i> =12,2, 6,4, 4,1 Hz, 1 H), 1,95-1,71 (m, 7 H), 1,68-1,43 (m, 3 H), 0,98-0,88 (m, 2 H), 0,67-0,58 (m, 2 H).	EMAR calc. para C ₂₂ H ₂₉ N ₄ S (M+H) ⁺ 381,2113, encontrado 381,2122.
85		0,0528	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,25 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,56-7,48 (m, 4 H), 4,44-4,18 (m, 2 H), 3,28-3,15 (m, 3 H), 2,29-2,19 (m, 1 H), 1,92-1,74 (m, 6 H), 1,64-1,52 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ S (M+H) ⁺ 409,1674, encontrado 409,1675.
86		0,526	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,14 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,28-7,21 (m, 2 H), 7,15 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 4,23 (dd, <i>J</i> =32,9, 13,6 Hz, 2 H), 3,21 (t, <i>J</i> =6,7 Hz, 1 H), 3,17-3,05 (m, 3 H), 2,60 (c, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 1,79 (dddd, <i>J</i> =43,6, 25,4, 10,2, 4,2 Hz, 6 H), 1,66-1,44 (m, 3 H), 1,22-1,16 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₁ H ₂₉ N ₄ S (M+H) ⁺ 369,2131, encontrado 369,2113.
87		0,235	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,27 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,60-7,51 (m, 2 H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2 H), 4,33 (ddtd, <i>J</i> =32,6, 14,0, 4,5, 4,1, 1,8 Hz, 2 H), 3,25-3,15 (m, 3 H), 2,29-2,19 (m, 1 H), 1,90-1,73 (m, 6 H), 1,65-1,53 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ S (M+H) ⁺ 409,1674, encontrado 409,1693.
88		0,0823	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,21 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,18 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2 H), 7,20 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H), 4,37-4,22 (m, 2 H), 3,24-3,12 (m, 3 H), 2,22 (ddd, <i>J</i> =11,3, 9,1, 5,7 Hz, 1 H), 1,89-1,70 (m, 6 H), 1,65-1,50 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ OS (M+H) ⁺ 425,1623, encontrado 425,1645.
89		0,107	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,34 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,32-8,26 (m, 3 H), 7,13-7,06 (m, 2 H), 4,43-4,28 (m, 2 H), 3,23 (ddd, <i>J</i> =13,5, 11,7, 3,1 Hz, 2 H), 2,21-2,16 (m, 1 H), 1,95-1,71 (m, 6 H), 1,69-1,48 (m, 4 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₄ N ₅ S (M+H) ⁺ 342,1752, encontrado 342,1674.
91		0,666	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,23 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,4 Hz, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H), 7,07 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,2 Hz, 1 H), 4,32 (ddtd, <i>J</i> =33,2, 13,8, 4,2, 1,8 Hz, 2 H), 3,28-3,15 (m, 3 H), 2,22 (dq, <i>J</i> =12,9, 5,0, 2,2 Hz, 1 H), 1,94-1,72 (m, 6 H), 1,65-1,54 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₃ BrClN ₄ S (M+H) ⁺ 453,0549, encontrado 453,0516.
92		0,0057 7	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,27 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 2 H), 7,08 (td, <i>J</i> =8,6, 1,4 Hz, 1 H), 6,78 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1 H), 4,3-4,24 (m, 2 H), 3,27-3,20 (m, 3 H), 2,29-2,16 (m, 1 H), 1,90-1,76 (m, 6 H), 1,66-1,56 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₃ ClFN ₄ S (M+H) ⁺ 393,1316, encontrado 393,1307.

93		0,0893	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,66 (ddd, <i>J</i> =7,6, 5,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,42 (dddd, <i>J</i> =20,9, 8,2, 7,0, 1,7 Hz, 2 H), 7,25-7,19 (m, 1 H), 7,09 (td, <i>J</i> =8,0, 1,1 Hz, 1 H), 4,41-4,17 (m, 2 H), 3,24-3,11 (m, 3 H), 2,28-2,18 (m, 1 H), 1,92-1,70 (m, 6 H), 1,62-1,51 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₉ H ₂₃ ClFN ₄ S (M+H) ⁺ 393,1314, encontrado 393,1328.
94		0,039	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,16 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,28-7,21 (m, 2 H), 7,17 (ddt, <i>J</i> =7,1, 5,5, 1,5 Hz, 2 H), 4,28-4,15 (m, 2 H), 3,67-3,61 (m, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 3,12 (dddd, <i>J</i> =13,3, 11,9, 10,4, 3,0 Hz, 2 H), 2,39 (dd, <i>J</i> =6,0, 3,7 Hz, 4 H), 2,02 (dddd, <i>J</i> =13,3, 9,1, 7,1, 4,5 Hz, 1 H), 1,87 (ddd, <i>J</i> =12,5, 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 1,82-1,49 (m, 6 H), 1,47-1,29 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₄ H ₃₄ N ₅ OS (M+H) ⁺ 440,2484, encontrado 440,2477.
95		0,159	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,35 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,34 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 6,93 (dd, <i>J</i> =6,6, 5,2 Hz, 1 H), 4,38 (dd, <i>J</i> =33,2, 13,8 Hz, 2 H), 3,25-3,19 (m, 3 H), 2,24 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H), 1,92-1,76 (m, 6 H), 1,61 (dd, <i>J</i> =10,6, 4,7 Hz, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₃ FN ₅ S (M+H) ⁺ 360,1658, encontrado 360,1672.
96		0,0777	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,18 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,59 (t, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 6,96 (dt, <i>J</i> =7,8, 1,3 Hz, 1 H), 4,35-4,17 (m, 2 H), 3,21 (t, <i>J</i> =6,7 Hz, 1 H), 3,12 (ddt, <i>J</i> =14,4, 11,1, 3,0 Hz, 2 H), 2,21 (dtd, <i>J</i> =13,3, 8,1, 6,4, 4,1 Hz, 1 H), 1,93-1,67 (m, 7 H), 1,64-1,46 (m, 3 H), 0,90 (dt, <i>J</i> =4,6, 3,0 Hz, 2 H), 0,83 (dt, <i>J</i> =7,9, 3,1 Hz, 2 H).	EMAR calc. para C ₂₃ H ₃₀ N ₅ OS (M+H) ⁺ 424,2171, encontrado 424,2191.
97		0,0293	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,33 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 6,59 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 4,45-4,28 (m, 2 H), 3,30-3,18 (m, 3 H), 3,00 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 2,90 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 2,28-2,14 (m, 3 H), 1,94-1,73 (m, 6 H), 1,67-1,52 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₁ H ₂₈ N ₅ S (M+H) ⁺ 382,2065, encontrado 382,2061.
98		0,293	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,21 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,55 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,25 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 4,38-4,20 (m, 2 H), 3,24-3,14 (m, 3 H), 2,53 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 3 H), 2,27-2,18 (m, 1 H), 1,90-1,83 (m, 3 H), 1,75 (dddd, <i>J</i> =16,2, 12,1, 7,0, 4,4 Hz, 3 H), 1,62-1,51 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₂₁ H ₂₆ F ₃ N ₄ S (M+H) ⁺ 423,1830, encontrado 423,1855.
99		0,0439	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,37 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 4,47-4,25 (m, 2 H), 3,29-3,19 (m, 3 H), 2,31-2,19 (m, 1 H), 1,93-1,74 (m, 6 H), 1,69-1,53 (m, 3 H).	EMAR calc. para C ₁₈ H ₂₂ ClFN ₅ S (M+H) ⁺ 394,1268, encontrado 394,1282.

100		0,151	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,45 (td, $J=8,6, 6,3$ Hz, 1 H), 7,07-6,91 (m, 2 H), 4,26 (dd, $J=32,9, 13,6$ Hz, 2 H), 3,22-3,11 (m, 3 H), 2,27-2,14 (m, 1 H), 1,89-1,80 (m, 4 H), 1,76-1,70 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}$ (M+H) $^+$ 377,1611, encontrado 377,1616.
101		2,51	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,72 (dd, $J=5,7, 3,3$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J=5,7, 3,3$ Hz, 1 H), 7,55-7,43 (m, 1 H), 4,30 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H), 3,19 (ddd, $J=31,6, 16,5, 8,3$ Hz, 4 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 1,70 (dtt, $J=23,8, 11,4, 6,8$ Hz, 6 H), 1,60-1,53 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ (M+H) $^+$ 413,1423, encontrado 413,1439.
102		0,436	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,25 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 4,27 (ddt, $J=31,4, 13,7, 4,0$ Hz, 2 H), 3,38-3,11 (m, 3 H), 2,25 (dtd, $J=12,7, 7,4, 6,9, 3,7$ Hz, 1 H), 1,96-1,68 (m, 6 H), 1,68-1,51 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_4\text{S}_2$ (M+H) $^+$ 467,1389, encontrado 467,1399.
105		0,0789	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,29 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1 H), 6,86 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1 H), 4,43-4,23 (m, 2 H), 3,23 (dddd, $J=11,1, 8,5, 6,4, 3,3$ Hz, 3H), 2,24 (dtt, $J=8,6, 5,6, 2,5$ Hz, 1 H), 1,91-1,71 (m, 6 H), 1,58 (dddd, $J=13,7, 11,9, 9,3, 3,1$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{OS}$ (M+H) $^+$ 392,1312, encontrado 392,1319.
106		11,3	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,45 (dd, $J=2,3, 0,7$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,77-7,74 (m, 1 H), 7,36 (ddd, $J=8,1, 4,9, 0,8$ Hz, 1 H), 4,14 (dt, $J=13,6, 4,7$ Hz, 2 H), 3,41-3,33 (m, 3 H), 2,06-1,91 (m, 5 H), 1,72 (td, $J=10,0, 5,1$ Hz, 2 H), 1,52 (dt, $J=13,6, 3,7$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{S}$ (M+H) $^+$ 341,1467, encontrado 341,1463.
107		0,074	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,27 (dd, $J=19,2, 1,4$ Hz, 2 H), 7,36 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1 H), 7,15 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,86 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1 H), 4,43-4,27 (m, 2 H), 3,24-3,21 (m, 1 H), 2,24 (pt, $J=6,6, 3,0$ Hz, 1 H), 1,96-1,71 (m, 7 H), 1,68-1,51 (m, 4 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (M+H) $^+$ 409,1020, encontrado 409,1025.
108		0,052	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,37-7,17 (m, 5 H), 4,28 (qd, $J=6,5, 3,9$ Hz, 2 H), 4,17 (dtd, $J=14,0, 4,2, 1,5$ Hz, 1 H), 3,97 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,84 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,20-3,04 (m, 2 H), 1,88-1,77 (m, 3 H), 1,70 (dt, $J=13,1, 3,6$ Hz, 1 H), 1,31 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OS}$ (M+H) $^+$ 357,1749, encontrado 357,1756.

109		0,0288	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H), 4,39 (d, $J=14,5$ Hz, 1 H), 4,35-4,28 (m, 2 H), 4,01 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,44 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,27-3,17 (m, 2 H), 1,92-1,79 (m, 3 H), 1,74 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 1,33 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ (M+H) $^+$ 408,1261, encontrado 408,1272.
111		0,0441	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,39 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,86-7,81 (m, 1 H), 6,64 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 4,44-4,37 (m, 1 H), 4,37-4,27 (m, 2 H), 4,01 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,45 (d, $J=4,1$ Hz, 1 H), 3,25-3,15 (m, 2 H), 1,86 (ddd, $J=18,1, 10,7, 4,3$ Hz, 3 H), 1,74 (d, $J=13,1$ Hz, 1 H), 1,33 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{OS}$ (M+H) $^+$ 410,1241, encontrado 410,1240.
113		0,0348	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,33 (dd, $J=5,1, 1,9$ Hz, 2 H), 8,30 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J=6,7, 5,3$ Hz, 1 H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 4,11 (ddt, $J=14,3, 9,8, 4,5$ Hz, 2 H), 3,88 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 3,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 3,50-3,34 (m, 2 H), 3,02 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 1,82 (dddd, $J=21,0, 13,9, 10,0, 4,2$ Hz, 2 H), 1,74-1,62 (m, 2 H), 1,22 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{OS}$ (M+H) $^+$ 376,1607, encontrado 376,1612.
114		0,12	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,00 (dt, $J=5,5, 1,6$ Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,45-4,22 (m, 3 H), 4,01 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,46 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,27-3,13 (m, 2 H), 1,91-1,81 (m, 3 H), 1,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 1,33 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{OS}$ (M+H) $^+$ 376,1607, encontrado 376,1631.
115		0,0247	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,28-4,19 (m, 1 H), 4,11 (ddt, $J=13,9, 9,5, 4,5$ Hz, 2 H), 3,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 3,48-3,34 (m, 2 H), 3,03 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 1,88-1,64 (m, 4 H), 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$ 407,1421, encontrado 407,1414.
117		0,0451	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,34-7,16 (m, 4 H), 4,55 (s, 2 H), 4,32-4,25 (m, 2 H), 4,23-4,16 (m, 1 H), 3,98 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,85 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,20-3,06 (m, 2 H), 1,86-1,77 (m, 3 H), 1,70 (d, $J=13,1$ Hz, 1 H), 1,31 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M+H) $^+$ 387,1855, encontrado 387,1871.

118		0,057	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,20 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,15-7,06 (m, 1 H), 6,79-6,63 (m, 3 H), 4,31-4,26 (m, 2 H), 3,98 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,86 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 3,41 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,21-3,11 (m, 2 H), 1,88-1,78 (m, 3 H), 1,69 (d, $J=13,1$ Hz, 1 H), 1,31 (d, $J=6,5$ Hz, 4 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 373,1698, encontrado 373,1707.
119		0,138	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 8,19 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,83-7,80 (m, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 4,36-4,21 (m, 2 H), 3,25-3,14 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,22 (ddd, $J=12,5, 9,9, 6,6$ Hz, 1 H), 1,91-1,74 (m, 6 H), 1,64-1,52 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383,1753, encontrado 383,1745.
121		0,0449	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,26-7,09 (m, 4 H), 4,22 (dd, $J=33,3, 13,6$ Hz, 2 H), 3,22 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,17-3,07 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 1,93-1,69 (m, 6 H), 1,67-1,47 (m, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355,1956, encontrado 355,1958.
122		0,0185	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,64 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J=8,2, 4,7$ Hz, 1 H), 4,38 (qd, $J=6,5, 3,9$ Hz, 1 H), 4,28-4,14 (m, 2 H), 4,02 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,92 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,51 (d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 3,19 (dddd, $J=31,7, 14,1, 10,9, 3,4$ Hz, 2 H), 1,92-1,75 (m, 4 H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 426,1575, encontrado 426,1566.
123		0,0758	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,16 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,19-7,10 (m, 2 H), 7,05 (td, $J=7,8, 1,5$ Hz, 2 H), 4,33-4,14 (m, 2 H), 3,21 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 3,19-2,98 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,19 (ddd, $J=12,9, 7,3, 3,3$ Hz, 1 H), 1,93-1,44 (m, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355,1956, encontrado 355,1954.
124		0,0980	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J=7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,28 (td, $J=7,5, 1,5$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 7,11 (td, $J=7,5, 1,5$ Hz, 1 H), 4,35-4,10 (m, 2 H), 3,57 (h, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,22-3,05 (m, 3 H), 2,27-2,14 (m, 1 H), 1,93-1,67 (m, 6 H), 1,66-1,44 (m, 3 H), 1,21 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383,1766, encontrado 383,1783.
125		0,1013	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,30-7,07 (m, 4 H), 4,32-4,16 (m, 2 H), 3,21-3,09 (m, 3 H), 2,83 (c, $J=7,5$ Hz, 2 H), 2,21 (ddt, $J=13,3, 11,5, 5,7$ Hz, 1 H), 1,92-1,68 (m, 6 H), 1,63-1,45 (m, 3 H), 1,21 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 369,2113, encontrado 369,2109.

126		0,1305	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,23 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,36-7,28 (m, 2 H), 7,23 (ddd, $J=8,6, 6,0, 2,8$ Hz, 1 H), 7,14-7,10 (m, 1 H), 4,29 (ddt, $J=30,5, 14,1, 3,9$ Hz, 2 H), 3,16 (ddd, $J=13,8, 9,0, 3,2$ Hz, 3 H), 2,18 (dtd, $J=13,0, 8,1, 4,2$ Hz, 1 H), 1,91-1,48 (m, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 425,1623, encontrado 425,1608.
127		0,0449	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J=1,9$ Hz, 1 H), 7,31 (dt, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,09 (dt, $J=7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 4,35-4,16 (m, 2 H), 3,25-3,10 (m, 3 H), 2,31-2,12 (m, 1 H), 1,91-1,68 (m, 6 H), 1,64-1,47 (m, 3 H), 1,28 (s, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397,1957, encontrado 397,1949.
128		0,2867	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,28-7,20 (m, 2 H), 7,17-7,10 (m, 2 H), 4,32-4,09 (m, 2 H), 3,20 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,17-3,02 (m, 2 H), 2,59 (c, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,24-2,12 (m, 1 H), 1,93-1,68 (m, 6 H), 1,65-1,44 (m, 3 H), 1,19 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 369,2113, encontrado 369,2109.
129		0,5256	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,16 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,26-7,14 (m, 2 H), 7,08 (dt, $J=7,0, 1,7$ Hz, 2 H), 4,36-4,07 (m, 2 H), 3,19-3,06 (m, 3 H), 2,58 (c, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,18 (ddt, $J=11,3, 9,9, 3,6$ Hz, 1 H), 1,92-1,65 (m, 6 H), 1,64-1,43 (m, 3 H), 1,18 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 369,2113, encontrado 369,2117.
130		0,6214	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,29-7,18 (m, 5 H), 4,25-4,11 (m, 2 H), 3,10 (dddd, $J=13,4, 12,0, 7,2, 3,1$ Hz, 2 H), 2,89 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 2,06 (dddd, $J=13,3, 9,0, 7,0, 4,6$ Hz, 1 H), 1,89-1,38 (m, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 341,1800, encontrado 341,1814.
131		1,4596	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,4, 1,3$ Hz, 1 H), 7,26-7,19 (m, 2 H), 7,10 (ddd, $J=8,4, 7,0, 1,4$ Hz, 1 H), 4,23 (dd, $J=31,3, 13,4$ Hz, 2 H), 3,22 (t, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,13 (ddq, $J=14,6, 7,0, 3,4$ Hz, 2 H), 2,21 (dq, $J=11,2, 5,6, 5,1$ Hz, 1 H), 1,94-1,68 (m, 6 H), 1,65-1,56 (m, 1 H), 1,55 (s, 9 H), 1,53-1,42 (m, 2 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397,2426, encontrado 397,2417.
132		1,9602	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,15 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,39-7,33 (m, 2 H), 7,29-7,24 (m, 2 H), 4,25 (dd, $J=32,4, 13,9$ Hz, 2 H), 3,25-3,10 (m, 3 H), 2,22 (dq, $J=11,5, 6,5, 5,9$ Hz, 1 H), 1,93-1,65 (m, 6 H), 1,62-1,45 (m, 3 H), 1,30 (s, 9 H).	EMAR calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397,2426, encontrado 397,2418.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG
 Chen, Zhuoliang
 Fortanet, Jorge Garcia
 Jouk, Adriana
 Karki, Rajesh
 LaMarche, Matthew J
 Liu, Gang
 Palermo, Mark G
 Perez, Lawrence Blas
 Sarver, Patrick James
 Shultz, Michael David
 Sendzik, Martin
 Yu, Bing

<120> Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de SHP2

<130> PAT056592-W0-PCT

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

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

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> TIROSINA FOSFORILADA

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> dPEG8

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> TIROSINA FOSFORILADA

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> LISINA AMIDADA

<400> 1

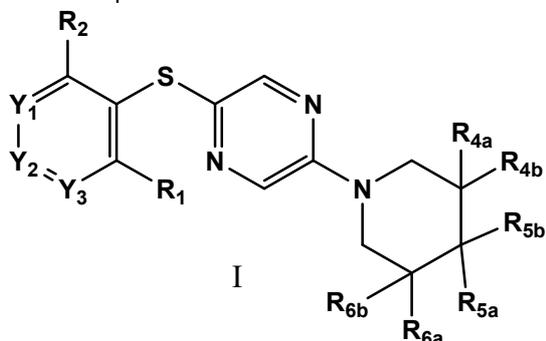
ES 2 805 232 T3

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

Ile Asn Phe Gln Xaa
 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en que:

Y₁ se selecciona de N y CR₇; en el que R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino;

10 Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido y amino;

15 Y₃ se selecciona de N, CR₉ y C(O); en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, ciano, halo, alcoxi C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ halosustituido, sulfanilo halosustituido, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclopropilcarbonilamino, alquil C₁₋₂-carbonilamino, morfolino-metilo e hidroxilo; en el que si Y₃ es C(O), Y₂ se selecciona de NH y -N-alquilo C₁₋₄ y el anillo que contiene Y₁, Y₂ e Y₃ tiene no más de 2 dobles enlaces;

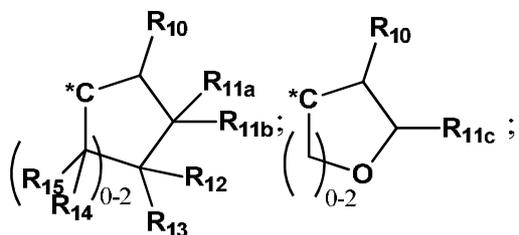
20 R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₂ hidroxisustituido, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino y ciano; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno o 1,3-dioxol, 2,3-dihidrofurano;

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoro;

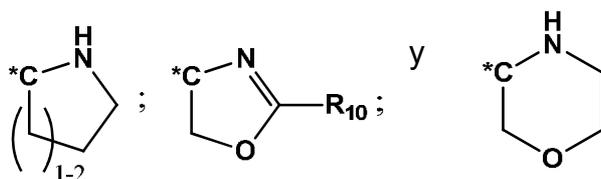
25 R_{4a} y R_{4b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R_{4a} y R_{4b} no pueden ser ambos OH; con la condición de que R_{4a} y R_{4b} no pueden ser OH y F simultáneamente;

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

30 R_{5b} se selecciona de OH, amino, fluoro, alquilo C₁₋₆, metoxicarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ hidroxisustituido, alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido de R_{5b} está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser OH, amino o fluoro; o R_{5a} y R_{5b}, junto con el átomo de carbono al que R_{5a} y R_{5b} están unidos, forman un grupo seleccionado de:



35



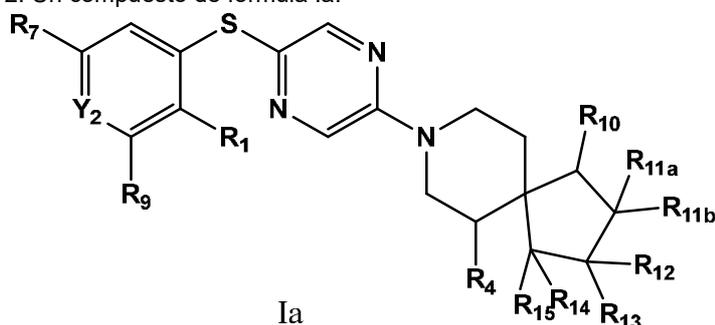
40

en el que *C representa el átomo de carbono al que R_{5a} y R_{5b} están unidos; R₁₀ es amino; R_{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂ halosustituido e hidroximetilo; R_{11b} se selecciona de fluoro, metilo e hidrógeno; con

la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro; R_{11c} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ e hidroximetilo; R₁₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halosustituido, alcoxi C₁₋₃ halosustituido y alcoxi C₁₋₃; R₁₃ se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₂; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; R₁₄ se selecciona de hidrógeno y fluoro; R₁₅ se selecciona de hidrógeno y fluoro; y

R_{6a} y R_{6b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo y fluoro; con la condición de que R_{6a} y R_{6b} no pueden ser ambos OH y fluoro simultáneamente; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que los compuestos de fórmula I no incluyan un compuesto seleccionado de: (R)-8-(5-((2-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2-(trifluorometil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2-aminofenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-(piridin-3-iltio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (R)-8-(5-((3-(trifluorometoxi)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; (S)-8-(5-((2-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina; y (S)-8-(5-((4-(terc-butil)fenil)tio)pirazin-2-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina.

2. Un compuesto de fórmula Ia:



en que:

R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino y ciano;

R₄ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y fluoro;

R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino;

R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, morfolino-metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno;

R₁₀ es amino;

R_{11a} se selecciona de hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo e hidroximetilo;

R_{11b} se selecciona de fluoro e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro;

R₁₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halosustituido, alcoxi C₁₋₃ halosustituido y alcoxi C₁₋₃;

R₁₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro y alquilo C₁₋₂; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro;

R₁₄ se selecciona de hidrógeno y fluoro;

R₁₅ se selecciona de hidrógeno y fluoro; y

Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alcoxi C₁₋₂ halosustituido y amino; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en que:

R₁ se selecciona de hidrógeno, bromo, cloro, fluoro, metilo, isopropilo, t-butilo, metilo fluorosustituido, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino y ciano;

R₄ se selecciona de hidrógeno e hidroxilo;

R₇ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro y amino;

5 R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, ciclopropilo, amino, trifluorometilo, morfolino-metilo, ciclopropilcarbonilamino, metilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, ciano, bromo, cloro y fluoro; o R₁ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que R₁ y R₉ están unidos forman ciclopenteno;

R₁₀ es amino;

10 R_{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, metilo e hidroximetilo;

R_{11b} se selecciona de fluoro e hidrógeno; con la condición de que cuando R_{11a} es hidroxilo, R_{11b} no sea fluoro;

R₁₂ se selecciona de hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo y metoxi; y

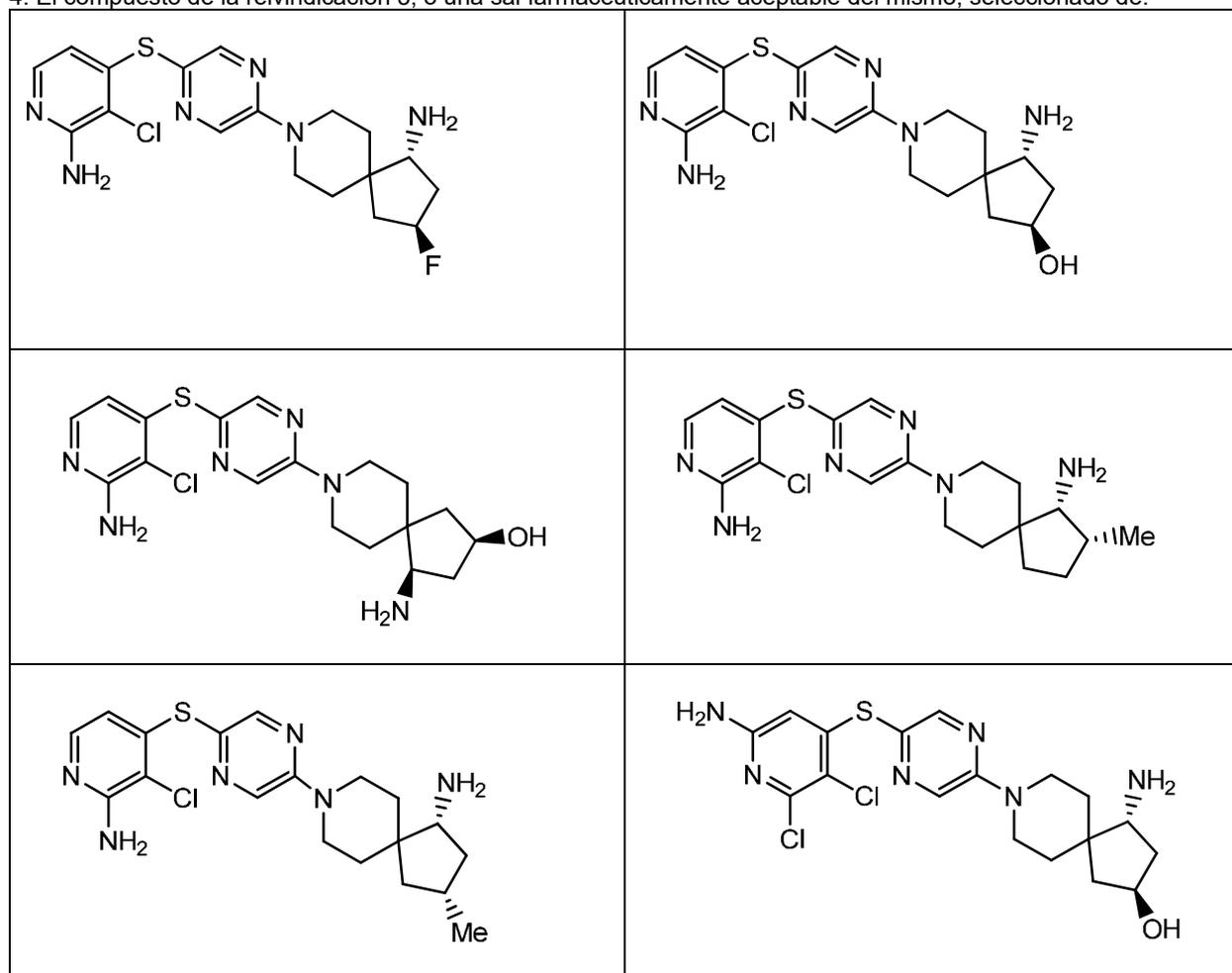
15

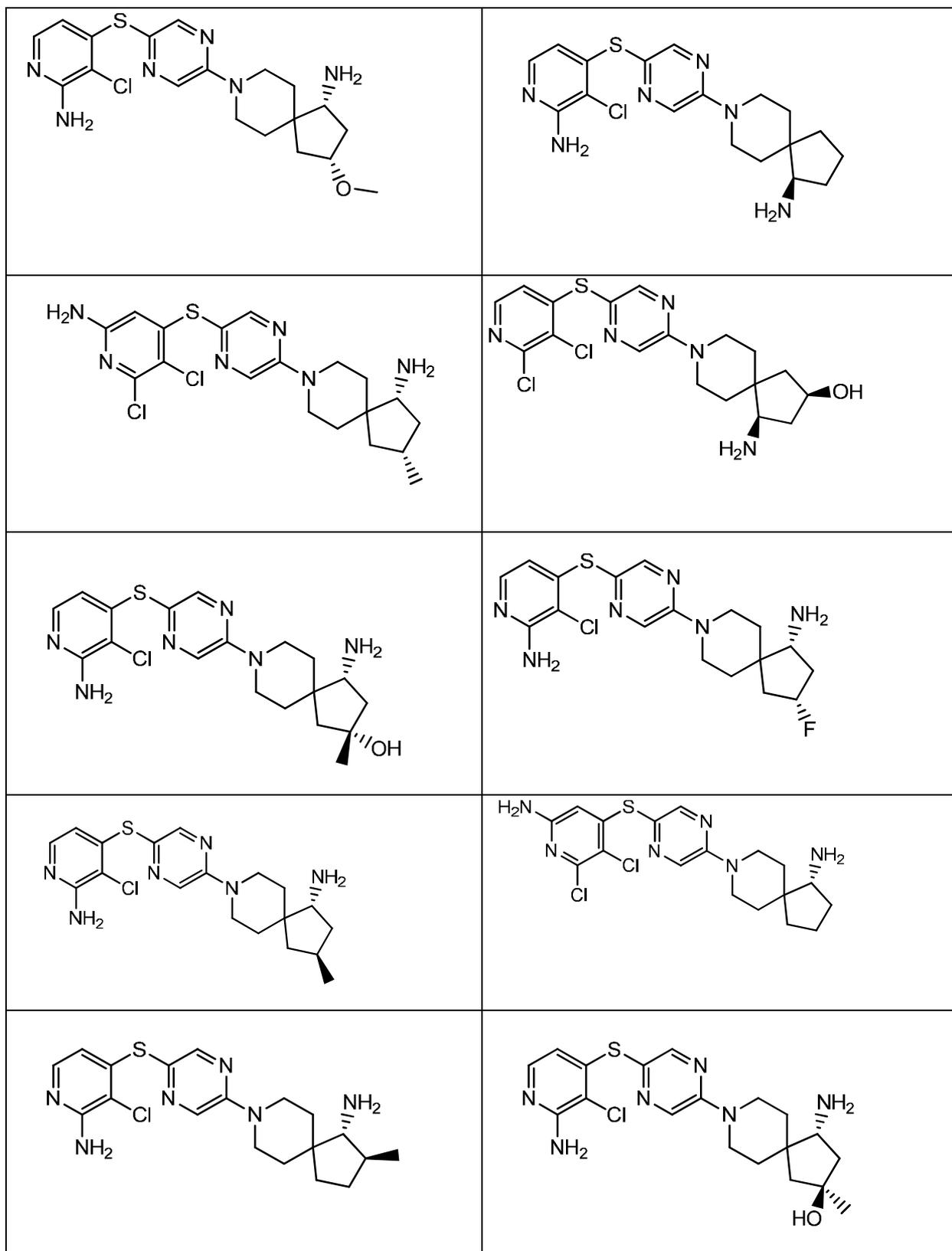
R₁₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo; con la condición de que cuando R₁₂ es hidroxilo, R₁₃ no sea fluoro; y

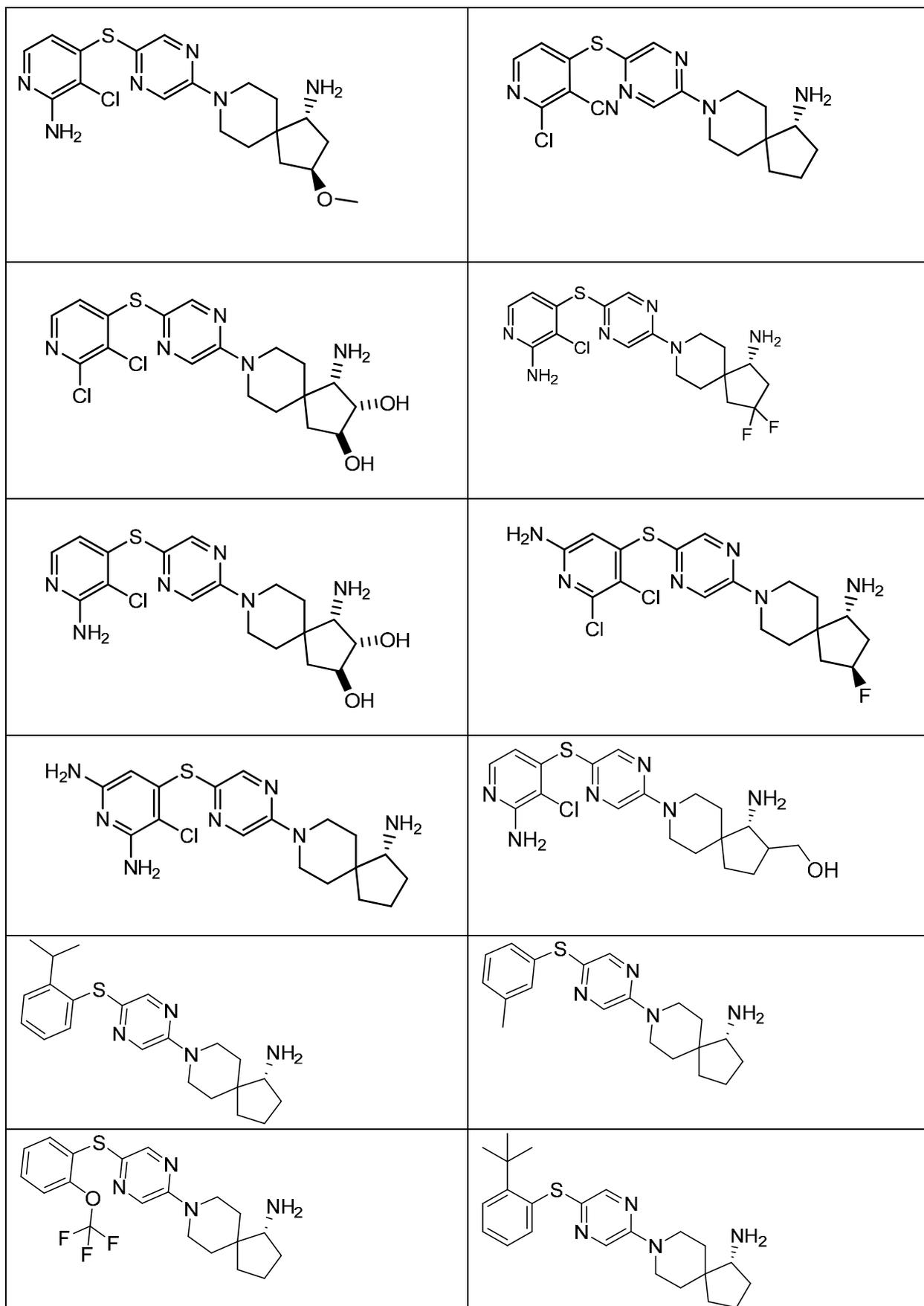
Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y t-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

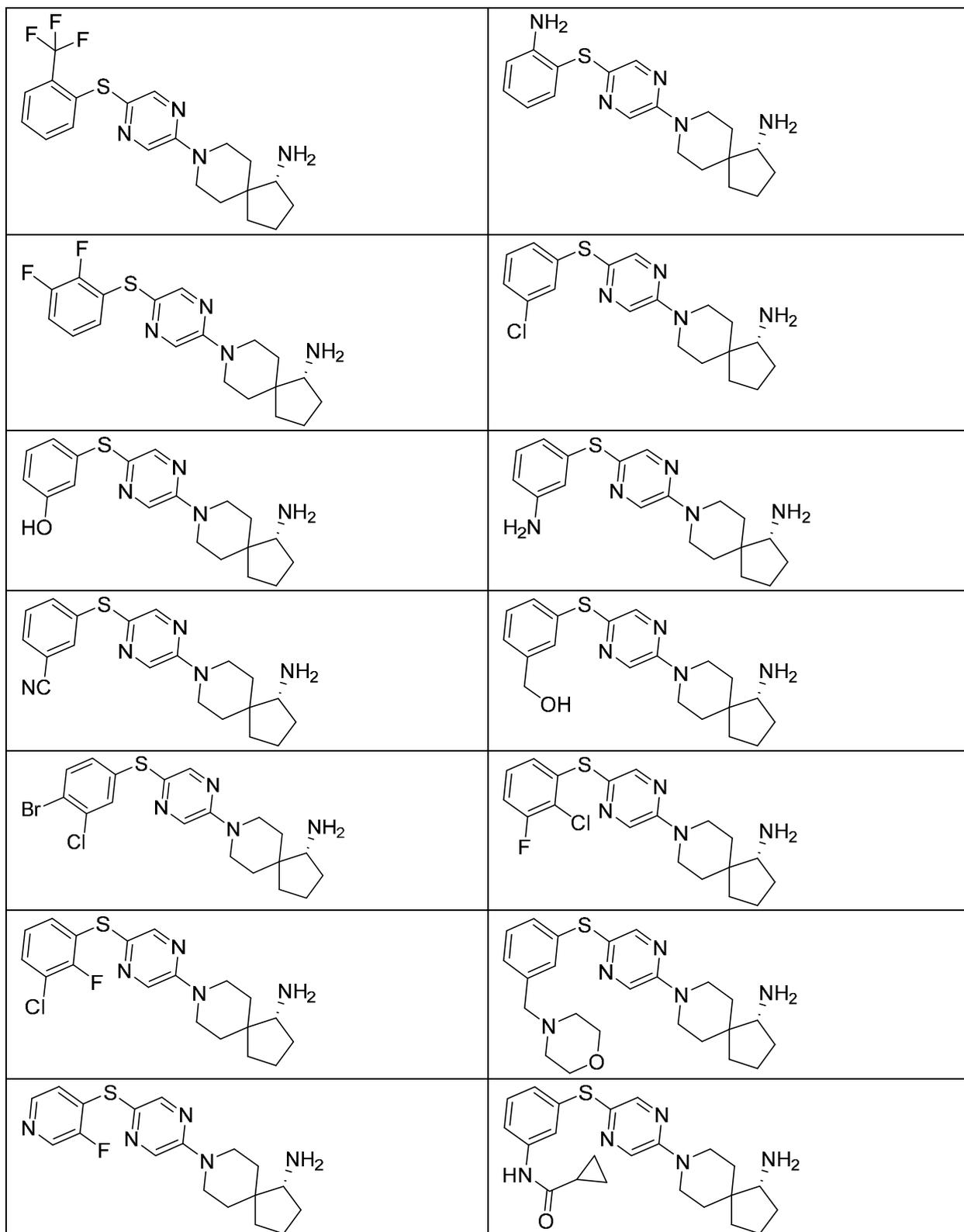
20

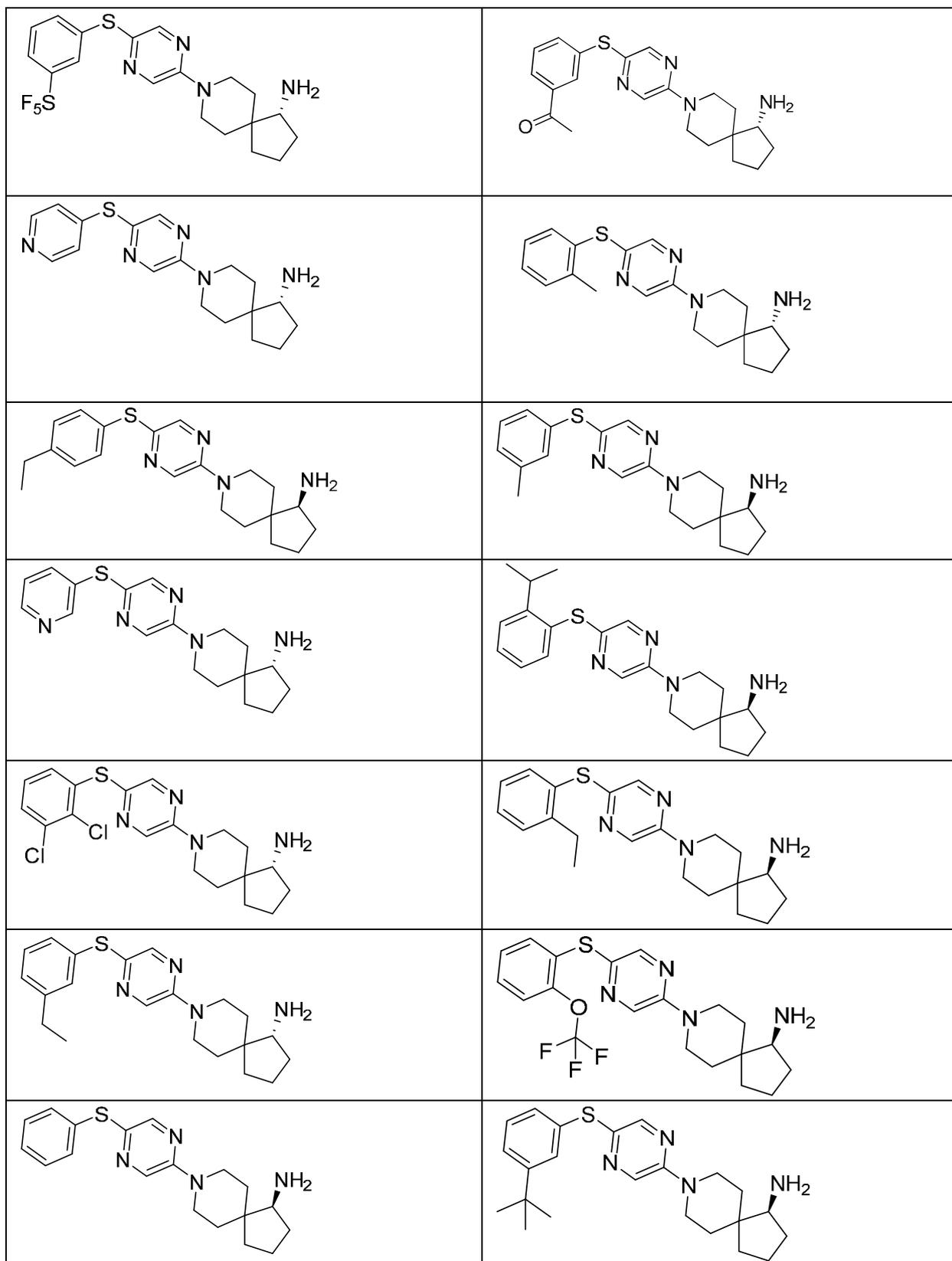
4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



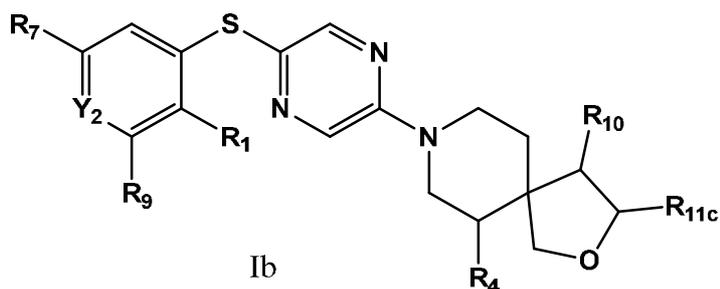








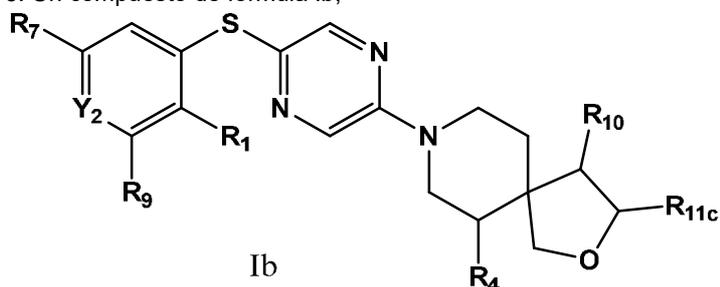
5. Un compuesto de fórmula Ib:



en que:

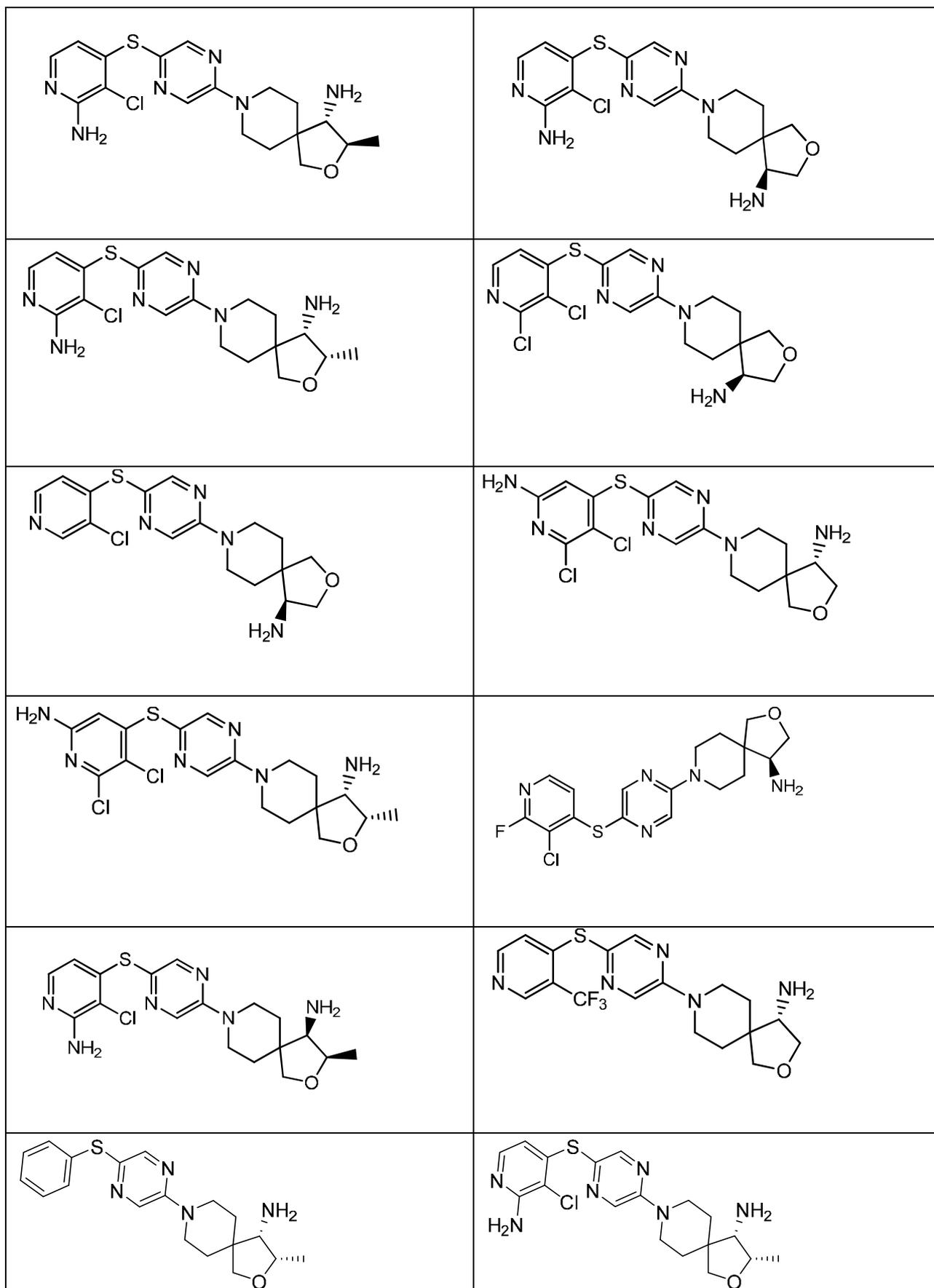
- 5 R₁ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₂ y ciano;
- R₄ se selecciona de hidrógeno, fluoro e hidroxilo;
- R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino;
- 10 R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, morfolino-
metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo;
- R₁₀ es amino;
- 15 R_{11c} se selecciona de hidrógeno, etilo, isopropilo, hidroximetilo y metilo;
- Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y *t*-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

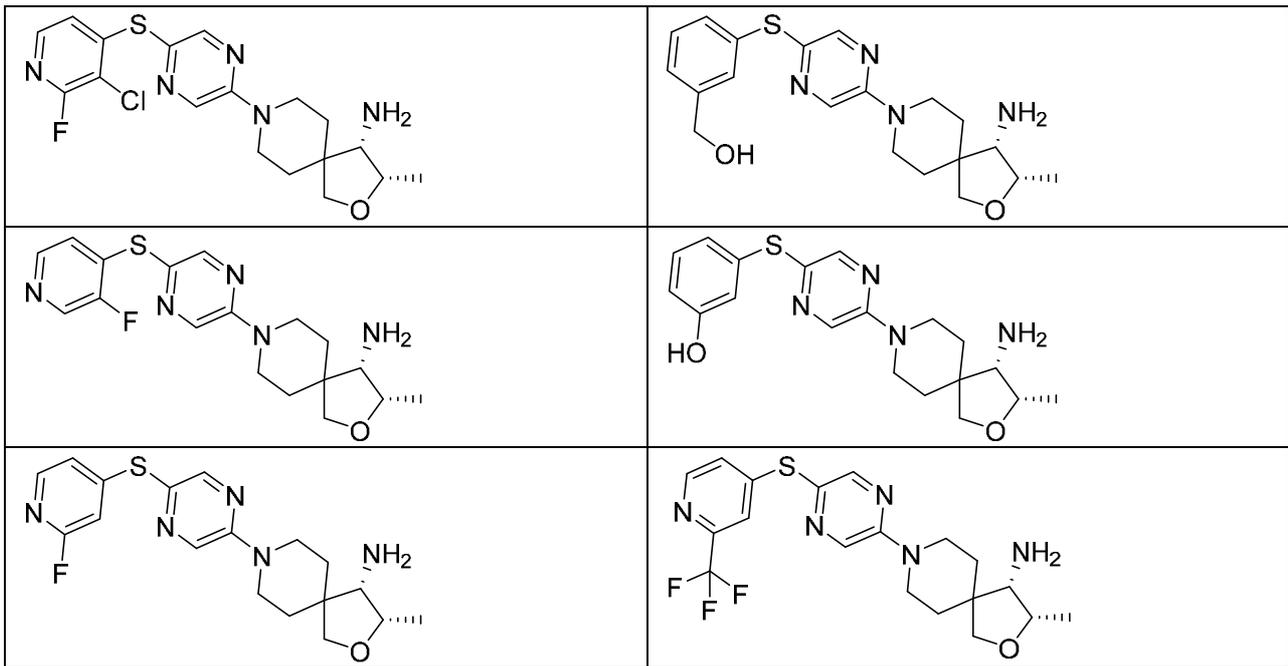
- 20 6. Un compuesto de fórmula Ib,



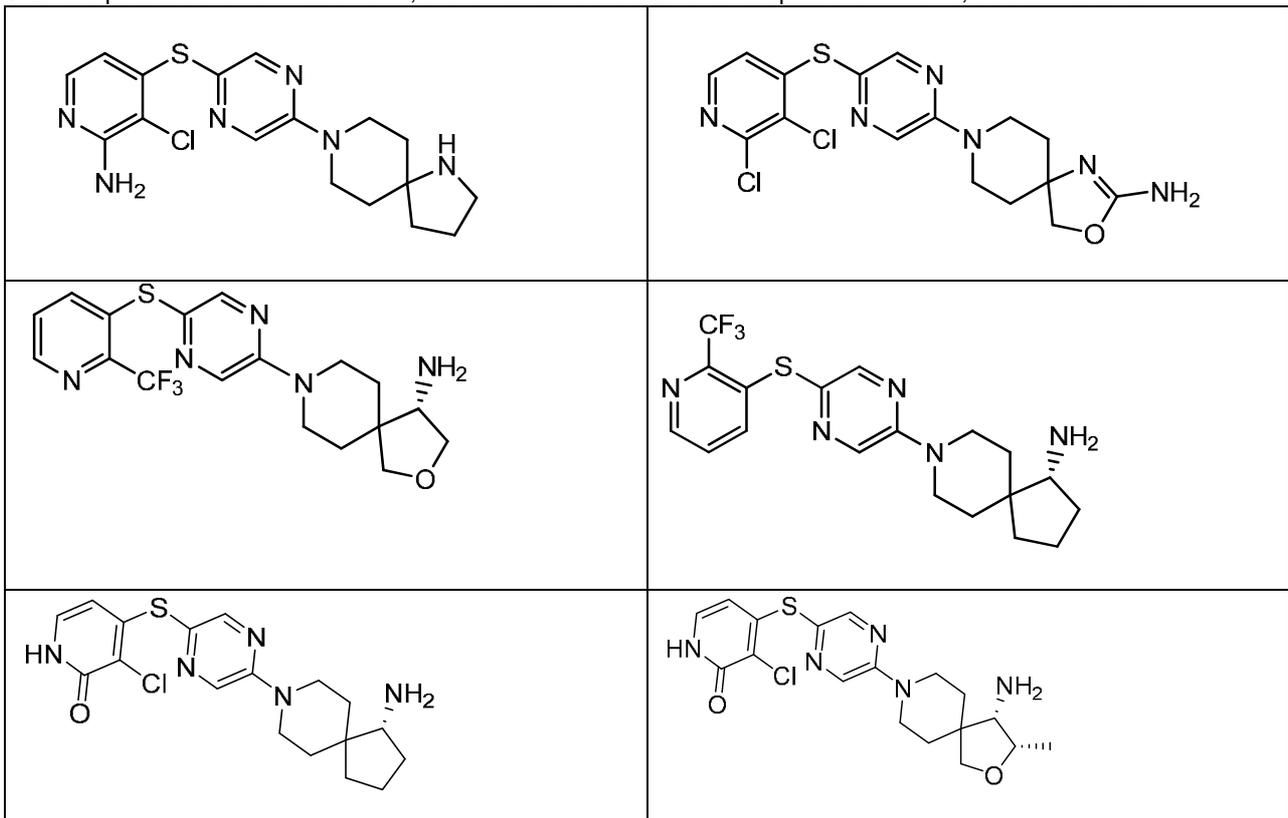
en que:

- 25 R₁ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metilo fluorosustituido y ciano;
- R₄ se selecciona de hidrógeno;
- R₇ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro y amino;
- 30 R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, hidroxilo, trifluorometilo, metilcarbonilo, hidroximetilo, cloro y fluoro;
- R₁₀ es amino;
- 35 R_{11c} se selecciona de hidrógeno, etilo, isopropilo, hidroximetilo y metilo;
- Y₂ se selecciona de CR₈ y N; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y *t*-butilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

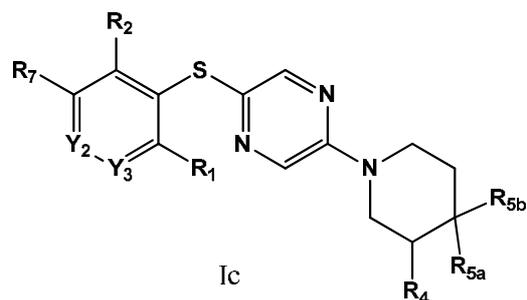




8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

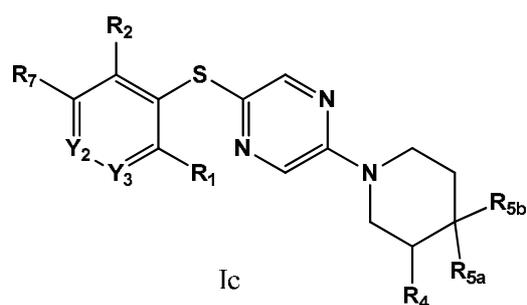


9. Un compuesto de fórmula Ic:



en que:

- 5 Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno y amino;
- Y₃ se selecciona de N y CR₉; en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, morfolino-metilo, ciano, metilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, amino y halo;
- 10 R₁ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido, alquilo C₁₋₂ y ciano;
- R₂ es hidrógeno;
- R₄ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y fluoro;
- 15 R_{5a} se selecciona de amino y aminometilo;
- R_{5b} se selecciona de OH, amino, fluoro, alquilo C₁₋₆, metoxicarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ hidroxisustituido, alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₃ alcoxi C₁₋₂-sustituido de R_{5b} está sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser OH, amino o fluoro simultáneamente;
- 20 R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 10. Un compuesto de fórmula Ic,



en que:

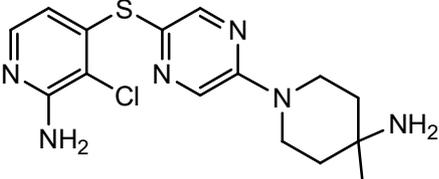
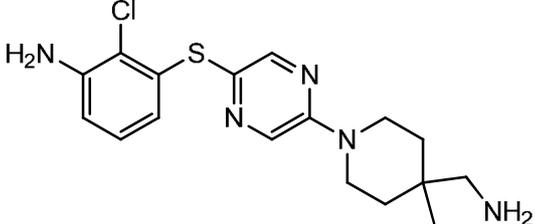
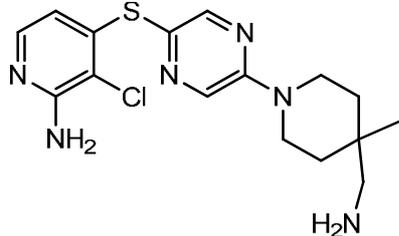
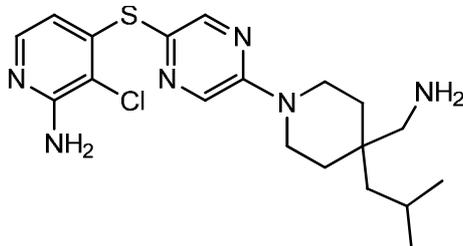
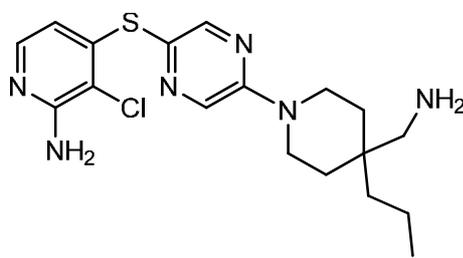
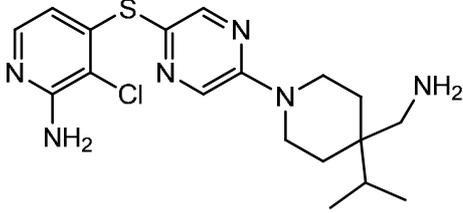
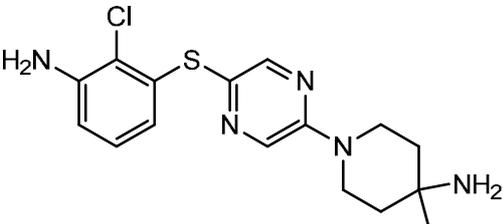
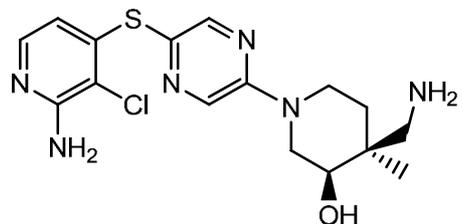
- 30 Y₂ se selecciona de N y CR₈; en el que R₈ se selecciona de hidrógeno y amino;
- Y₃ se selecciona de N y CR₉; en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, amino, halo e hidroxilo;
- 35 R₁ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₂ halosustituido y ciano;
- R₂ se selecciona de hidrógeno y halo;
- R₄ se selecciona de hidrógeno e hidroxilo;
- 40 R_{5a} se selecciona de amino y aminometilo;

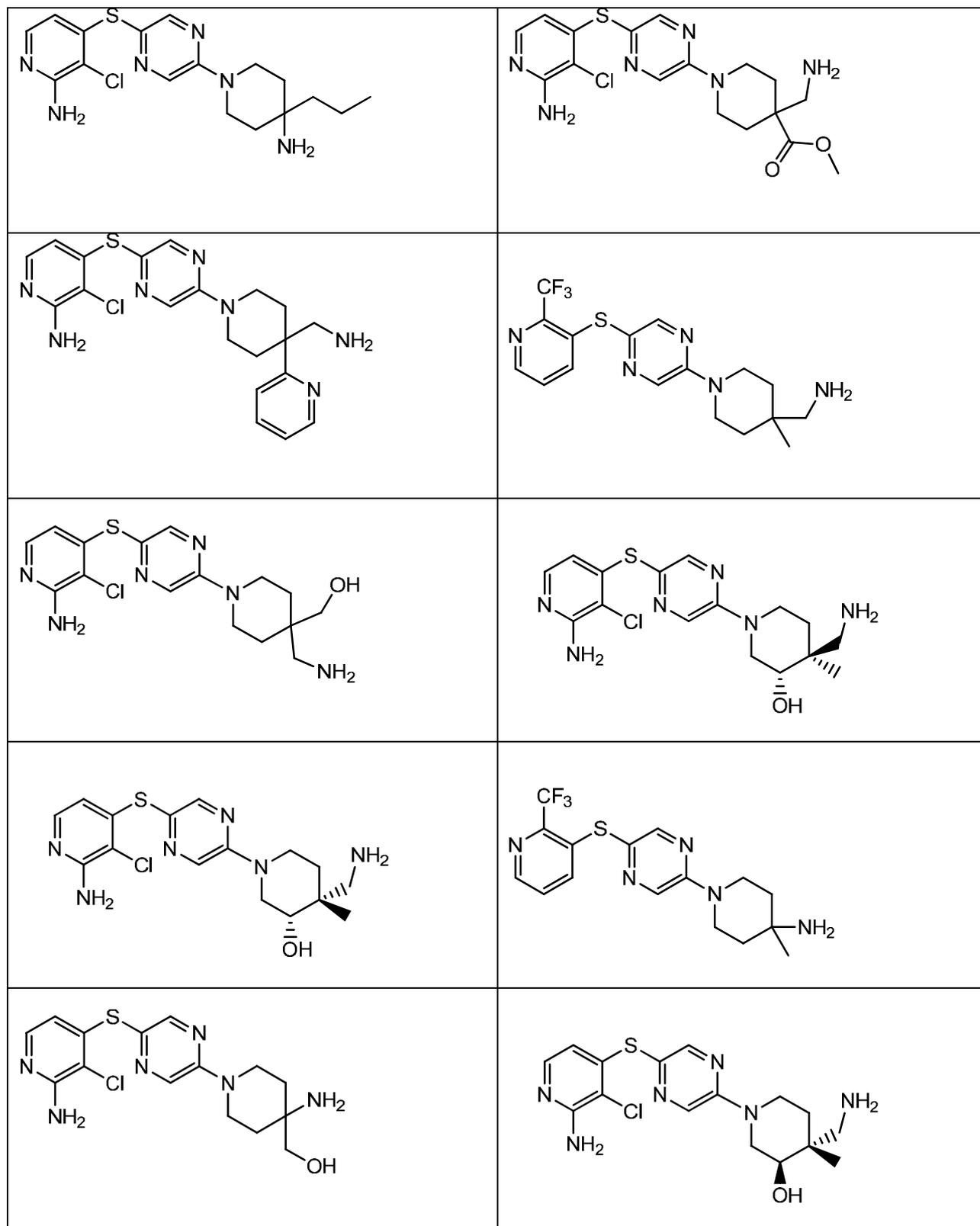
R_{5b} se selecciona de OH, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, amino, aminometilo, metoxicarbonilo, piridinilo e hidroximetilo; con la condición de que si R_{5a} es amino, R_{5b} no puede ser OH o amino;

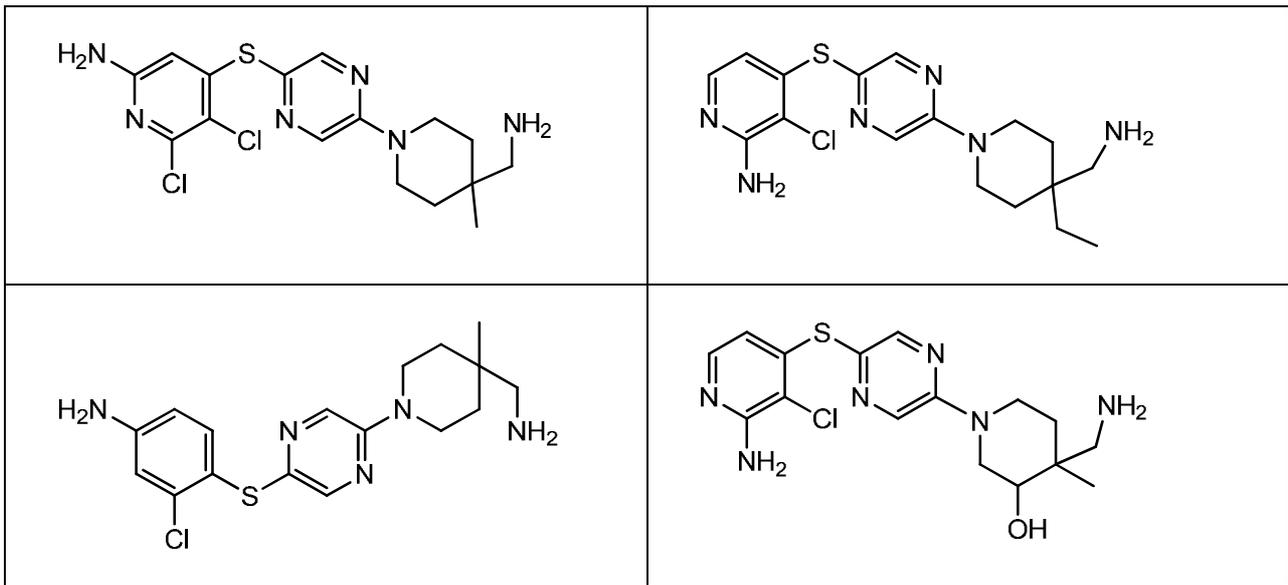
R₇ se selecciona de hidrógeno, halo y amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

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





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

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

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

15 15. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes.